

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON

Année scolaire 1928-1929 — N° 172

Contribution à l'Etude
de la PHOTOSENSIBILISATION
chez les Animaux

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

PAR

Pierre COLLET

Né le 21 Mai 1904 à BRÉNOD (Ain)



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

—
1929

CONTRIBUTION à l'ÉTUDE
de la PHOTSENSIBILISATION chez les ANIMAUX

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON

Année scolaire 1928-1929 — N° 172

Contribution à l'Etude
de la PHOTSENSIBILISATION
chez les Animaux

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

PAR

Pierre COLLET

Né le 21 Mai 1904 à BRÉNOD (Ain)



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

—
1929

PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'ÉCOLE VÉTÉRINAIRE DE L

Directeur..... M. CH. PORCHER.

Directeur honoraire. M. F.-X. LESBRE.

Professeur honoraire M. ALFRED FAURE, ancien Directeur.

PROFESSEURS

Physique et chimie médicale, Pharmacie, Toxicologie..	MM. PORCHER
Botanique médicale et fourragère, Zoologie médicale, Parasitologie et Maladies parasitaires.....	MARCO
Anatomie descriptive des animaux domestiques, Téra- tologie, Extérieur	TAGAN JUNG
Physiologie, Thérapeutique générale, Matière médicale	
Histologie et Embryologie, Anatomie pathologique, Inspection des denrées alimentaires et des établis- sements classés soumis au contrôle vétérinaire...	BALL
Pathologie médicale des Equidés et des Carnassiers, Clinique, Sémiologie et Propédeutique, Jurispru- dence vétérinaire	CADE
Pathologie chirurgicale des Equidés et des Carnas- siers, Clinique, Anatomie chirurgicale, Médecine opératoire	DOUVI
Pathologie bovine, ovine, caprine, porcine et aviaire. Clinique, Médecine opératoire, Obstétrique.....	CUNY
Pathologie générale et Microbiologie, Maladies micro- biennes et police sanitaire, Clinique.....	BASSE
Hygiène et Agronomie, Zootechnie et Economie rurale.	LETAR

CHEFS DE TRAVAUX

MM. AUGER.

M. TAPERNOUX, agrégé.

LOMBARD.



EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Président : M. CLUZET, Professeur à la Faculté de Médecine, Chevalier
de la Légion d'Honneur.

Assesseurs : M. CADÉAC, Professeur à l'Ecole Vétérinaire, Officier de
Légion d'honneur.

M. CUNY, Professeur à l'Ecole Vétérinaire.

La Faculté de Médecine et l'Ecole Vétérinaire déclarent que
les opinions émises dans les dissertations qui leur sont présentées doivent
être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent
leur donner ni approbation ni improbation.

A MA GRAND'MÈRE

A MON PÈRE

A MA MÈRE

Modeste témoignage de mon filial
amour.

A MON ONCLE A. COLLET

VÉTÉRINAIRE

Qui a guidé avec tant de bienveillance
mes premiers pas dans la carrière; droi-
ture, dévouement, modestie en font pour
moi l'Exemple.

A TOUS MES PARENTS

A TOUS MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CLUZET

Que nous remercions du grand honneur
qu'il nous a fait en acceptant la prési-
dence de notre thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CADÉAC

Que ce maître, vénéré par tous ses élè-
ves à l'égal d'un père, trouve ici l'ex-
pression de nos sentiments reconnaissants
pour les marques d'intérêt qu'il a tou-
jours manifestées à notre égard.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CUNY

Qui nous a toujours témoigné beaucoup
de sympathie et de bienveillance.

A MES ANCIENS MAITRES
de l'Ecole Vétérinaire de Lyon

CONTRIBUTION à l'ÉTUDE
de la PHOTOSENSIBILISATION chez les ANIMAUX

Introduction

C'est une notion aujourd'hui universellement admise que l'organisme vivant dépend étroitement du milieu dans lequel il vit : il lui emprunte la matière dont il est pétri et toute l'énergie que l'entretien de la vie met en œuvre. Aux variations du milieu l'être vivant oppose toute une série de réactions dont les unes tendent vers le maintien du plan physiologique préétabli et les autres vers sa rupture ; suivant la prépondérance des unes ou des autres l'être survit ou succombe.

La vie est donc en somme un équilibre instable entre l'organisme et les forces qui l'environnent.

Parmi ces forces il faut compter notamment les *radiations* infiniment diverses qui le baignent ; les unes lui sont favorables, les autres lui seraient nuisibles si la nature prévoyante ne l'avait armé de moyens de protection contre leur excès. Dans cette multitude nous ne retiendrons que les *radiations lumineuses visibles et invisibles*, à l'action desquelles les animaux offrent leur revêtement cutanéomuqueux et leurs

phanères, dont l'homme renforce le pouvoir protecteur par l'écran des vêtements les plus divers.

Que ces radiations soient d'une grande utilité pour notre existence, c'est un fait indiscutable. Que d'autre part, si pour une cause physique l'action de la lumière devient plus intense, ou si pour une raison biologique la sensibilité tégumentaire s'aiguise, notre santé en souffre, ceci ne peut non plus être contesté.

Certains phénomènes pathologiques dus à l'action de la lumière, tels que le coup de soleil, le coup de chaleur ou insolation, sont depuis longtemps connus. D'autres sont d'acquisition bien plus récente; dus à la rupture de l'équilibre dont nous parlions, par suite de l'accroissement de la sensibilité organique vis-à-vis des radiations lumineuses, ils sont classés sous le nom d'*accidents de photosensibilisation*.

Ces faits infiniment curieux, dont certains avaient déjà abordé l'étude il y a plus de vingt ans, ont attiré l'attention de nombreux chercheurs durant ces dernières années. Ces patients travaux ont dissipé les ombres qui enveloppaient ces phénomènes, à la lumière de ces recherches leur pathogénie s'est précisée, leur portée s'est montrée très générale et le domaine de leurs manifestations bien plus vaste qu'il ne paraissait tout d'abord.

Cet ensemble de faits nouveaux pourrait, semble-t-il, changer notablement plusieurs des orientations de la pathologie, et leur étude suffisante apportera sans doute la solution de plusieurs problèmes biologiques non encore résolus. Nous y avons consacré ce modeste essai, sans avoir la prétention de faire œuvre originale,

mais, en présence des travaux nombreux que cette notion nouvelle a suscités, tant en pathologie humaine qu'en pathologie vétérinaire, et dont les conclusions sont parfois contradictoires, il nous a paru utile de faire le point et de voir où nous en sommes.

L'intérêt de la question nous fut signalé par notre Maître M. le Professeur Cadéac, qui nous fit l'honneur de nous attacher à son laboratoire. Grâce à ses conseils et aux précieux renseignements que nous a obligeamment donnés M. Auger, chef de clinique à l'Ecole Vétérinaire, nous avons pu élaborer ce travail. A nos deux Maîtres dévoués nous exprimons notre profonde gratitude.

Notions sur la lumière

Parmi les apparences changeantes que la nature déroule autour de nous, une des premières, la lumière a éveillé la curiosité scientifique que des siècles de méditations et de patientes recherches n'ont pas épuisée.

Qu'est-ce que la lumière ? Quels mystères entourent sa naissance ? La lumière est-elle due à des corpuscules matériels incroyablement petits, légers et rapides ? Est-elle le frémissement d'un milieu qui échappe à tous nos sens, qu'on suppose exister partout et qu'on nomme *l'éther* ? Les savants ont oscillé entre ces deux conceptions, et si la théorie des quanta a discrédité un moment la théorie des ondes, c'est encore celle-ci qu'on admet le plus généralement puisqu'elle permet d'interpréter des phénomènes que les autres théories ne peuvent pas expliquer.

La lumière consiste en un *mouvement vibratoire électromagnétique* de particules très ténues, électrisées négativement séparées par l'éther et mobiles par rapport à lui qu'on appelle *électrons*.

Un corps lumineux, le soleil par exemple, est le

siège d'une activité vibratoire, qui se propage en ligne droite dans tous les sens, sous forme d'*ondes lumineuses*, dont la vitesse est dans le vide de 300.000 kilomètres à la seconde, mais dont la fréquence (le nombre d'oscillations par seconde) est différente. Le faisceau de lumière blanche ainsi envoyé dans notre direction est composé d'une infinité de radiations élémentaires. Il n'y a donc pas une lumière mais une infinité de lumières que le prisme sépare; elles diffèrent entre elles par leur *couleur* et se disposent dans un ordre immuable:

Violet, indigo, bleu, vert, jaune, orangé, rouge. D'une couleur à l'autre la transition se fait par une infinité de nuances que notre œil ne peut séparer, mais que des appareils délicats parviennent à saisir. Chacune de ces lumières *monochromatiques* est caractérisée par sa *longueur d'onde*, rapport entre la vitesse

v

et la fréquence: $\frac{v}{f} = \lambda$; f atteint des centaines de

f

trillions, aussi l'exiguïté du nombre représentant λ a conduit à la création d'unités spéciales. L'*angström*, en abrégé U. A. ou A. est égal au 1/10.000 de *micron* (μ), ce dernier étant égal au 1/1.000 de millimètre (m/m)

$$1 \text{ } m/m = 1.000 \text{ } \mu = 10.000.000 \text{ } A.$$

La lumière ne se limite pas, comme on le croit communément, à ce que nos yeux en perçoivent, les *radiations visibles*, susceptibles de donner une sensation lumineuse, ont des longueurs d'onde comprises entre 3.970 et 7.500 A. environ, qui vont croissant du violet

au rouge ; elles ne forment qu'une partie minime du spectre composé en majorité de *radiations invisibles*.

Au delà du rouge, le rayonnement d'une source de lumière blanche renferme encore un nombre infini de radiations qui se révèlent à nous par leurs propriétés calorifiques. C'est le domaine de l'*infra-rouge* qui s'étend par des radiations de longueurs d'ondes de plus en plus grandes (on a pu les mettre en évidence jusqu'à 3.140.000 Å.) jusqu'aux oscillations électriques de la télégraphie sans fil.

De même le violet se prolonge par les rayons dits *ultra-violets* que l'œil ne perçoit pas, mais que leurs propriétés chimiques et photographiques ont décelé et permis d'étudier jusqu'à 140 Å.; ils s'étendent jusqu'aux rayons X et aux rayons γ du radium.

Ainsi la lumière comporte une infinité de radiations formant une série continue des rayons γ jusqu'aux oscillations hertziennes. Chacune d'entre elles possède dans des proportions variées les trois qualités : *luminosité, pouvoir thermique, pouvoir actinique*. Mais si l'on s'élève vers les grandes longueurs d'onde le pouvoir actinique puis la luminosité disparaissent pour ne laisser subsister que le pouvoir thermique, en allant vers les courtes longueurs d'onde le pouvoir actinique seul subsiste après la disparition progressive du pouvoir thermique et de la luminosité.

Ces constatations ont autorisé la division schématique en radiations thermiques, lumineuses vraies et actiniques ou chimiques.

1° *Les rayons infra-rouges*

Si l'on chauffe progressivement un corps, il vibre, en même temps que son rayonnement calorique augmente avec la température. Ce rayonnement invisible est constitué par des radiations qui s'étendent au delà de 7.500 Å. environ, c'est là que commence le domaine de l'infra-rouge.

Ce qui caractérise ces radiations obscures c'est leur *pouvoir thermique* élevé, propriété qui a permis de les déceler au moyen du thermomètre (Herschel).

Les métaux portés au rouge émettent en abondance ces radiations à ondes longues, aussi utilise-t-on cette incandescence des métaux pour les produire artificiellement au moyen de l'arc électrique, des lampes à filament métallique, des résistances électriques en métal.

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES. — Quand un faisceau d'infra-rouges heurte un corps quelconque, une partie des radiations est absorbée et transformée en *chaleur*, les autres se propagent ou traversent le milieu s'il est transparent. Ce pouvoir thermique des I. R. est utilisé pour mesurer leur pouvoir énergétique soit avec le thermomètre, soit avec des appareils plus sensibles comme la pile thermo-électrique ou le bolomètre.

Comparées aux rayons ultra-violets, les radiations longues possèdent un *très grand pouvoir de pénétration*. Presque toutes ces radiations nous arrivent du soleil sans déperdition, et la chaleur rayonnante se transmet aux corps absorbants sans que la tempéra-

ture de l'air s'élève, car pratiquement ce gaz ne les absorbe pas. Toutefois si l'atmosphère renferme des particules en suspension, elle absorbe grâce à ces parcelles une partie des rayons caloriques, on éprouve alors ce sentiment de malaise commun l'été dans les villes et qu'on exprime en disant qu'il fait une « chaleur lourde ».

Le verre sous les faibles épaisseurs est également transparent aux rayons I. R. Cette faculté extrême de pénétration des rayons de grande longueur d'onde permet en photothérapie l'emploi de filtres pour éliminer les autres radiations : le verre rouge pour enlever les rayons actiniques, une mince plaque d'ébonite ou de marmorite pour supprimer à la fois rayons visibles et ultra-violets.

Les liquides absorbent une certaine proportion de radiations caloriques ; l'eau sous une certaine épaisseur, le sérum sanguin, le protoplasma cellulaire jouissent de cette propriété qui nous explique pourquoi la pénétration des infra-rouges dans les tissus dépend de leur degré d'imbibition.

L'écran tégumentaire est traversé sans aucune difficulté par le rayonnement thermique ; sa faculté de pénétration est telle que Busk a pu, en utilisant le faisceau émis par un arc électrique et concentré, impressionner une plaque isochromatique au travers du poignet au bout de 4 minutes : comme il ne peut s'agir d'ultra-violets et que les radiations n'ont pu être perçues par l'œil, c'est qu'il s'agit d'infra-rouges.

La réflexion comme la réfraction ne fait perdre que

très peu de radiations longues, aussi peut-on les concentrer à l'aide de lentilles ou de miroirs paraboliques qui augmentent encore leur pénétration.

Les infra-rouges éteignent la fluorescence du sulfure de zinc qui vient d'être soumis à l'irradiation U. V. et semblent antagonistes de ces rayons. Ils semblent ne véhiculer qu'un faible potentiel d'énergie, aussi leur action chimique est-elle très peu marquée, lorsqu'on a soin d'éliminer les réactions dépendant de la chaleur.

ACTION BIOLOGIQUE. — C'est donc de la *chaleur* uniquement que relèvera l'action de ce rayonnement invisible. Si, par une circulation d'eau, on a soin d'éviter l'accumulation de chaleur au niveau d'une culture microbienne exposée aux radiations longues, on ne constate *pas d'effets bactéricides* ; certains auteurs prétendent même que les rayons rouges favorisent le développement des microbes.

L'action des infra-rouges sur les organismes supérieurs est due au *mode de transmission* de l'énergie thermique qu'ils véhiculent : la chaleur produit des effets différents suivant qu'elle est transmise par conductibilité ou par rayonnement. Dans le premier cas la température du tégument va s'élever et la chaleur s'étendra aux tissus sous-jacents en subissant une rapide déperdition, aussi faudra-t-il pour obtenir un effet thermique profond soumettre la surface cutanée à une température bien difficilement supportable. Dans le deuxième cas la transformation du rayonnement en chaleur se fait de façon très progressive ;

une minime partie est absorbée au contact des téguments, une autre plus pénétrante se transforme plus loin, une autre plus profondément encore, si bien qu'il se fait une répartition très régulière de l'énergie calorifique. Grâce à cette *diathermie* on peut aller porter profondément des effets thermiques que la chaleur par conduction ne permet pas d'obtenir.

Il est vraisemblable que de même que pour le spectre ultra-violet et le spectre lumineux visible, les réactions physiologiques ne sont pas les mêmes pour toutes les régions de l'infra-rouge. Nos connaissances sous ce rapport sont très peu étendues, aussi bien d'ailleurs que pour ce qui a trait aux effets propres des rayons lumineux.

D'après H. Bordier, lorsqu'un faisceau de rayons I. R. tombe sur une région du corps, on constate en premier lieu une *vaso-dilatation*, une *hypérémie* intense, la peau rougit et en même temps la température de la région irradiée s'élève fortement ; cet *érythème* se produit, contrairement à l'érythème U. V., instantanément, c'est-à-dire dès que les rayons sont absorbés. A la vaso-dilatation succède une *sudation* marquée : les glandes sudoripares sécrètent abondamment, mais la vaporisation se fait aussitôt ; l'absorption de chaleur qui accompagne ce phénomène permet de comprendre qu'un malade puisse supporter assez longtemps une irradiation prolongée sans être brûlé.

Le bain général de radiations longues a une action nettement déprimante, son influence prolongée abaisse le nombre des globules rouges, augmente l'élimination

aqueuse et calcique, la température centrale s'élève tandis que les forces et l'appétit décroissent ; aussi ne demande-t-on un effet thérapeutique qu'à l'action congestive, sudoripare et éliminatrice locale. Les infrarouges en application locale *calment les douleurs* névralgiques, activent la prolifération cellulaire et provoquent la phagocytose. Les résultats expérimentaux de Benoît et Heilbronner, de Pech et Ramain, de Guillaume montrent que l'irradiation I. R. faite en même temps ou après l'exposition aux radiations courtes atténue l'intensité et la gravité des désordres cutanés. Il se produit un raccourcissement du temps de latence de l'érythème secondaire, avec abréviation de la durée et diminution de l'intensité de la lésion locale. *Cet effet atténuant des I. R. sur les U. V.*, selon Guillaume, n'est pas lié à un antagonisme physique de ces rayons, mais est la conséquence d'un antagonisme indirect dû à l'effet vaso-dilatateur local des rayons longs, qui assure une élimination plus rapide des produits toxiques nés de l'atteinte cutanée par les U. V. Cette action des I. R. nous explique que le coup de soleil soit si fréquent et si grave aux altitudes élevées, sur l'eau ou au bord de l'eau : dans ces conditions, le refroidissement provoque une vaso-constriction périphérique.

Dans ces cas la chaleur rayonnante joue à l'égard de l'organisme un rôle protecteur ; il n'en est pas toujours ainsi, et chacun sait, que lorsque l'irradiation se fait trop intense ou dure trop, la chaleur peut créer des lésions qui vont depuis le simple érythème jusqu'à l'escharification, en passant par toutes les variétés de

brûlures. Nous ne nous étendrons pas sur la description de ces lésions, mais nous signalerons les *accidents généraux* qui peuvent se produire au cours de brûlures étendues. Leur pathogénie a été fort discutée, il semble qu'ils résultent d'une intoxication de l'organisme par des substances parties du foyer mortifié. Cependant, comme on n'a jamais pu isoler ces substances, il semble bien qu'on doive admettre la théorie de M. A. Lumière, selon laquelle ces accidents relèvent de précipitations plasmatiques par mélange de colloïdes. La chaleur rayonnante peut entraîner des accidents généraux sans lésions locales, connus sous le nom *d'insolation* ou coup de chaleur : le plus souvent, le sujet éprouve une sensation de faiblesse, il a du vertige accompagné de gêne respiratoire, la face est couverte de sueur, le cœur est bondissant ; d'autres fois, sans prodrome bien net le sujet pâlit, perd connaissance et la mort peut survenir rapidement ; mais le plus fréquemment l'état syncopal est annoncé par les signes cités plus haut. Ces accidents graves sont favorisés par la fatigue, les infections, les excès alimentaires. Comme les premiers, ils semblent dûs à la résorption dans le milieu humoral de substances toxiques nées de la désintégration cellulaire ; mais en réalité, ils relèvent d'une floculation des colloïdes tissulaires et humoraux.

2° *Les rayons ultra-violets*

Ces radiations commencent là où notre œil ne perçoit plus le violet, cette limite supérieure en raison de

l'imperfection de nos sens est fixée vers 4.000 Å., leur limite inférieure a reculé avec les progrès de la science et Schumann, Lyman et Millikan l'ont placée successivement à 2.900, 600, puis 140 Å. C'est leur action sur la plaque photographique qui a permis à Wollaston de les découvrir.

Toutes les sources de lumière blanche les fournissent en proportion d'autant plus grande que leur température est plus élevée ; le soleil en est la source naturelle et on les produit artificiellement au moyen de l'arc électrique ou de la lampe de quartz à vapeur de mercure.

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES. — D'une façon générale, les rayons ultra-violets (U. V.) sont très fragiles et *très facilement absorbés* par nombre de substances, et d'autant plus que leur longueur d'onde est plus courte.

Une épaisseur d'air de 1 cm arrête toutes les radiations au-dessous de 1.800 Å. et l'atmosphère terrestre ne nous laisse parvenir que les rayons au-dessus de 2.925 Å., 7 % de l'irradiation U. V. étant arrêtés. L'eau distillée absorbe sous 2 cm d'épaisseur 9 % de la longueur d'onde 2.500 Å., et l'eau de mer, les solutions colloïdales ne laissent passer que des rayons de λ supérieure à 3.000 Å. Le verre ordinaire si transparent pour la lumière ordinaire est opaque aux U. V. biologiquement actifs, aussi l'utilise-t-on comme écran protecteur ; le verre de Wood à base d'oxyde de nickel laisse filtrer les radiations voisines de 3.660 Å. Les ultra-violets sont arrêtés facilement par les vêtements et selon L. Hill, seule la soie artificielle les laisse traverser. Cette grande faiblesse de pénétration des

rayons actiniques aurait rendu leur étude peu fructueuse s'il n'existait des exceptions; le *quartz* et surtout certains échantillons incolores et très rares de *fluorine* se laissent traverser sans trop de résistance, 1 m/m de quartz est traversé par les rayons dont la λ est supérieure à 1.500 A.

Les téguments opposent aux rayons chimiques une barrière presque infranchissable; les expériences de Nogier et Vignard montrent que sous une épaisseur de 2 ^m/m 5 la peau humaine arrête toutes les radiations inférieures à 4.358 A.; Hasselbach a confirmé cette opacité, et Saidman a montré plus récemment que l'ensemble des téguments ne laisse passer que des traces de 3.650 A. Les rayons U. V. sont également très fragiles à la réflexion, les miroirs ordinaires n'en renvoient qu'une faible quantité. Les radiations courtes véhiculent un potentiel d'énergie très élevé qui est libérée et employée à des fins variées si un obstacle les arrête. Ainsi l'irradiation des sulfures de zinc et de cadmium provoque leur *phosphorescence*, ils produisent également la *fluorescence* du sulfate de quinine, de la fluorescéine et de corps très nombreux, en particulier des tissus: l'énergie absorbée est restituée sous forme de radiations visibles.

Les rayons actiniques déchargent les corps électrisés négativement, provoquant la mise en liberté d'électrons (rayons cathodiques), c'est l'effet Hertz-Hallwachs.

PROPRIÉTÉS CHIMIQUES. — Ces curieuses propriétés des U. V. ne sont qu'un aspect de leur activité inlas-

sable, c'est dans le domaine de la chimie qu'ils se révèlent de prodigieux virtuoses; leurs talents chimiques les ont même trahi puisqu'ils ont marqué leur empreinte sur la plaque sensible à l'obscurité. A cette action *réductrice* ces invisibles rayons opposent leurs propriétés *oxydantes*: ces magiciens combinent l'oxyde de carbone à l'oxygène pour donner du gaz carbonique; mais sous certaines conditions ils déterminent la réaction inverse, c'est le remarquable phénomène de la réversibilité. Enfin certaines ondes courtes *polymérisent* l'oxygène en ozone, tandis que d'autres décomposent O^3 en 3O .

La haute qualité énergétique des rayons actiniques a été mise à profit par D. Berthelot et Gaudechon pour reproduire ce mécanisme merveilleux de restauration d'énergie chimique qu'est l'assimilation chlorophyllienne; à partir d'eau et de gaz carbonique, ils ont pu avec leur aide réaliser la *synthèse* de l'aldéhyde formique et des sucres végétaux. Avec leur aide encore ils ont effectué la décomposition du glucose, des graisses, des protéines, montrant par cette *photolyse* que la lumière rend possible par l'énergie qu'elle apporte des réactions qui sans elle ne se produiraient pas spontanément.

Ce n'est pas là le mode d'action le plus fréquent des rayons U. V., le plus souvent ils jouent le rôle de l'allumette qui sert à incendier le bûcher, ne faisant qu'accélérer une réaction très lente à l'obscurité, et agissent au titre de *catalyseurs*. Le chlore, qui dans l'obscurité est sans action sur l'hydrogène, se combine à la lumière avec ce gaz si brusquement qu'une explo-

sion se produit. Par leurs propriétés chimiques les U. V. se rapprochent des *enzymes*.

C'est aux rayons chimiques que la lumière doit son action affaiblissante sur les enzymes, toxines et anticorps. Leur action est entravée par l'état colloïdal, aussi convient-il de les diluer; Pazza a pu ainsi par exposition au soleil détruire l'activité de la toxine diphtérique, Courmont et Nogier ont atténué et détruit par irradiation U. V. la toxine tétanique. Sous l'action des U. V. le sérum antidiphtérique perd son pouvoir protecteur contre la toxine. Ces rayons chimiques détruisent aussi les diastases.

ACTION SUR LA CELLULE VIVANTE ET SUR LES ORGANISMES.

— Les résultats de l'irradiation varient suivant la longueur d'onde des radiations utilisées, suivant l'intensité et la durée de cette irradiation et dépendent également de l'organisme auquel appartient la cellule. Si dans des conditions données on soumet la cellule vivante d'un organisme donné à l'action de rayons de plus en plus courts, on constate d'abord une exaltation croissante de l'activité cellulaire; cette action *biotique* qui détermine l'utilisation des U. V. les plus longs en thérapeutique, arrive à un maximum. A partir de ce moment, ils se montrent nocifs pour la cellule qui subit de graves perturbations, sa structure colloïdale est bouleversée et si l'action *abiotique* se prolonge, la ruine de l'édifice cellulaire survient.

Ce sont les propriétés destructrices des radiations chimiques qui donnent à la lumière son *pouvoir bactéricide* depuis longtemps connu. C'est Downes et Blunt,

en 1877, qui, les premiers, montrèrent que c'est la partie chimique du spectre qui agit dans la stérilisation des cultures microbiennes. Après eux, Duclaux, Arloing, Roux, Buchner, Marshall Ward ont étudié cette action et confirmé ce que les premiers auteurs avaient indiqué; ils ont pu établir que le pouvoir microbicide est maximum pour les radiations comprises entre 2.000 et 2.800 Å. Il a été utilisé par J. Courmont et Nogier pour stériliser les eaux préalablement filtrées sans supprimer les gaz et les sels. L'héliocution se produit après un court temps qui varie avec l'espèce microbienne, avec l'état de sporulation, elle dépend de la nature du milieu, dont la transparence est une condition sine qua non pour que les germes soient atteints, et de la durée de l'irradiation. Les ultra-violets ont sur les microbes une *action directe*, ils ne tuent pas les bactéries en modifiant le milieu; la mort des microbes est précédée de modifications profondes, il se produit soit une véritable bactériolyse, soit une dissociation granuleuse.

L'action des ultra-violets sur la peau est depuis longtemps connue; c'est le *coup de soleil*, l'actinite bien étudiée depuis Charcot; c'est le physicien Foucault qui le premier semble avoir rapporté cet accident aux U. V., Finsen a démontré nettement leur action, et tout récemment divers auteurs ont précisé que les rayons les plus erythémateux sont voisins de 2.800 Å. Après une exposition plus ou moins longue au soleil, ou après une séance prolongée devant la lampe de quartz, on voit survenir d'abord un *erythème de chaleur* passager, qui colore la peau en vermillon; mais

si l'insolation ou l'irradiation se prolonge, on voit apparaître plus ou moins rapidement un *erythème secondaire* de teinte carmin qui mérite le nom de photochimique et qui se développe progressivement après un certain temps de latence. De petites extravasations sanguines se produisent qui permettent à l'hémoglobine d'imbiber les premiers plans du derme. Bientôt la dermite se complique d'*œdème* douloureux et à un degré de plus apparaissent des *phlyctènes*. Les jours suivants une *pigmentation* plus ou moins foncée se substitue à l'erythème et les accidents sont suivis de *desquamation* plus ou moins intense. L'erythème solaire s'accompagne de lésions histologiques bien étudiées par Miramond de Laroquette, Leredde et Pautrier. Elles intéressent avant tout l'épiderme et affectent particulièrement la couche granuleuse et celle de Malpighi. Les noyaux cellulaires sont surtout frappés; le derme réagit par une dilatation vasculaire. Les leucocytes s'infiltrant dans la couche papillaire, puis dans la zone superficielle et déposent le pigment entre la couche dégénérée et la zone de régénération. Ainsi les U. V. soit à cause d'une sensibilité spéciale des cellules comme on l'observe chez les blonds, soit par suite d'une action trop prolongée ou trop intense traumatisent la peau; cette action locale s'accompagne parfois de *symptômes généraux* à allure toxémique qui résulteraient de la résorption des éléments nocifs élaborés au niveau des lésions. Lorsque l'irradiation est suffisamment progressive, le coup de soleil ne se produit pas: on observe l'apparition d'une pigmentation intense. Ce phénomène semble indiquer un effort d'a-

daptation de la cellule et réalise une protection efficace contre l'actinite; il s'accompagne d'un abaissement de la teneur du sang en tyrosine et se trouve en rapport étroit avec le degré d'activité des glandes à sécrétion interne.

Le rôle physiologique du pigment reste fort discuté; si quelques-uns lui accordent un rôle protecteur, d'autres le considèrent comme un accumulateur ou un transformateur d'énergie, d'autres enfin se demandent s'il n'agirait pas à la façon d'un catalyseur.

Quoi qu'il en soit, érythème et pigmentation traduisent l'action des rayons actiniques sur des cellules non accordées à leur rayonnement; lorsque les cellules tégumentaires sont au contraire préparées à recevoir l'énergie chimique, on observe des *modifications fonctionnelles* de l'organisme. Au cours des irradiations, les sujets accusent une euphorie remarquable, dûe à une stimulation du système nerveux; cet effet coïncide avec des modifications humorales: le nombre des globules rouges augmente ainsi que la quantité d'hémoglobine, la résistance globulaire s'accroît. Les modifications du plasma mettent en évidence l'action des U. V. sur les échanges nutritifs, qui indiquent que la lumière, agissant comme un principe d'équilibre, tend à ramener à la normale les métabolismes altérés. En particulier les rayons actiniques provoquent la fixation dans l'organisme du *calcium* et du *phosphore*; en moins d'un mois, sous l'influence de l'irradiation, on voit chez les rachitiques le taux du calcium passer de 8 à 11,5 centigrammes par litre de sang; la phosphatémie subit un accroissement

parallèle, les changements portant surtout sur le phosphore salin. Les radiations actives semblent situées entre 4.000 et 2.800 Å. Après irradiation, on peut noter une chute de la pression sanguine avec hypoglycémie; différents auteurs ont constaté l'intensification des échanges respiratoires; il semble enfin que les U. V. accélèrent le *métabolisme général*, ce qui expliquerait leurs effets favorables chez les gouteux. La rate, les organes hématopoïétiques sont nettement influencés par l'irradiation qui peut bouleverser leur nutrition (Pech, Jolly).

Nous voyons par ce rapide exposé que l'irradiation U. V. a des effets variés, qu'elle agit non seulement sur l'épiderme mais sur tout l'organisme. Ce que nous savons de la pénétration de ces rayons nous indique assez qu'il ne saurait être question de leur attribuer une action chimique directe sur le sang et les tissus. En ce qui concerne le rachitisme, les recherches nouvelles des auteurs américains sur les propriétés antirachitiques des substances irradiées permettent de supposer que les U. V. confèrent aux lipoides de l'épiderme des propriétés analogues à celles qu'acquiert la peau irradiée *in vitro*: l'ergostérol se transforme en vitamine D.

Faute d'explication chimique pour les autres effets des rayons courts, on a dû rechercher parmi leurs propriétés physiques celles qui permettent d'interpréter les faits. Si Rothmann explique leur action générale par un abaissement du tonus sympathique, pour Rollier ils sont transformés par le pigment en rayons caloriques qui agissent pour leur propre compte.

Th. Christen pense que les U. V. déterminent dans la peau une fluorescence d'où résultent des rayons β qui, gagnant les tissus, provoquent la formation de substances à effet toxique. Selon Saidmann, l'irradiation provoquerait l'émission dans les cellules épidermiques de rayons cathodiques qui agissent sur les échanges osmotiques dans les cellules ou le plasma qu'ils rencontrent. Certains admettent une action catalytique ou un effet stimulant sur une propriété tégumentaire de défense antitoxique.

Keller, sans préjuger de rien des phénomènes qui provoquent les altérations cellulaires, pense que ces produits de destruction résorbés produisent des effets analogues à ceux qui résultent de l'administration parentérale de protéines, et que les U. V. agissent par choc toxique. C'est l'opinion de Guillaume qui admet toutefois que les U. V. se transforment dans l'épiderme corné en fluorescence.

En résumé, si les U. V. ont une action générale favorable, ils peuvent aussi causer des troubles locaux et généraux.

Définition de la Photosensibilisation.

L'étude des propriétés fondamentales de la lumière nous a montré que *l'action abiotique* des radiations lumineuses est d'autant plus prononcée que leur fréquence vibratoire est plus grande ; aussi, dans les conditions ordinaires, les seules radiations susceptibles d'occasionner des troubles chez un organisme normal appartiennent aux *ultra-violettes*, tandis que les radiations lumineuses vraies n'ont aucun effet nocif. Or, l'observation et l'expérimentation nous apprennent, que, si l'aptitude individuelle à réagir sous l'influence des radiations lumineuses varie considérablement dans une même espèce, il existe néanmoins des cas anormaux qui traduisent chez certains sujets une *sensibilité morbide à la lumière*. Ces individus, placés dans les mêmes conditions d'irradiation qui laissent indifférents le commun des individus de même espèce, présentent des altérations photo-réactionnelles. C'est ainsi que l'on voit certains sujets présenter une coup de soleil sous l'influence des pâles rayons d'hiver, que le brouillard et les poussières de l'atmosphère urbaine avaient déjà atténué.

Ces états morbides traduisent une *photosensibilisation*.

La sensibilisation, selon Dreyer, c'est la propriété qu'ont certaines substances de rendre plus sensibles à l'action de la lumière les organismes inférieurs et les cellules des organismes supérieurs. Au cours de ce travail nous verrons que la photosensibilisation résulte de l'introduction ou de l'apparition dans un organisme de *corps fluorescents qui rendent actives sur cet organisme des radiations qui le laissaient auparavant indemne*, cette transformation d'énergie aboutissant à l'éclosion d'accidents dits *photodynamiques*.

Nous verrons que ce n'est pas un phénomène d'exception, mais au contraire un phénomène très général, assez répandu dans la nature et qui trouve son application dans l'étiologie de nombreuses maladies. Il s'observe aussi bien chez les êtres vivants que dans le monde de la matière inerte ; si l'on peut à volonté modifier la sensibilité des sels d'argent à la lumière, on observe la photosensibilisation aux diverses radiations visibles chez l'homme, les animaux et les plantes, comme chez les protozoaires et les bactéries.

CHAPITRE PREMIER

La Photosensibilisation en biologie

Le curieux phénomène de sensibilisation à la lumière a été mis en évidence à la suite des nombreuses recherches scientifiques appliquées à la photographie. Dès 1873, Vogel montrait que l'addition de substances fluorescentes, d'éosine notamment, aux plaques photographiques les rend sensibles à des radiations de longueurs d'onde plus grandes, que celles qui les impressionnent habituellement. Giffard, Alinari et Castellani ont de même adapté la sensibilité du gélatino-bromure d'argent aux radiations rouges et vertes en utilisant l'érythrosine, l'orthochrome T, l'homocol de Bayer, l'éosine; la sensibilisation pour les radiations jaunes, oranges et rouges est obtenue par le moyen de la chlorophylle, du violet de méthyle.

Les travaux de A. et L. Lumière et Barbier ont permis d'étendre encore la sensibilité des sels d'ar-

gent vis-à-vis de radiations de plus grandes longueurs d'onde: la cyanine A sensibilise au rouge et à l'orange tout en conférant une plus ample résonance aux radiations comprises entre 5.500 et 6.000 Å; de même, la cyanine B sensibilise entre 5.700 et 6.500 Å.

Ces résultats nous montrent la rigueur physique du phénomène en ce qui concerne la matière inerte; car il ne s'observe pas uniquement dans le domaine de la photographie; d'ordre très général, ce phénomène se manifeste chez les êtres vivants et on l'observe chez les microorganismes les plus simples comme chez les métazoaires les plus évolués.

Marcucci avait remarqué que le développement des œufs de grenouille est influencé par la quinine, mais seulement à la lumière.

Raab entreprit de vérifier les propriétés photodynamiques de diverses substances qui par leur composition chimique se rapprochent de la quinine. Il expérimenta sur certains infusoires (*Paramecium caudatum*) avec des solutions d'acridine, dont il avait au préalable éprouvé la non toxicité pour les microbes qui s'y trouvaient plongés. Il soumettait ces paramécies à l'irradiation d'une source lumineuse et a constaté que « en plein soleil le paramécium meurt dans la solution à 1/20.000^e en 6 minutes, à la lumière diffuse en 60 minutes, tandis qu'à l'obscurité il survit 42 heures ».

Or, l'acridine étant fluorescente, Raab a répété l'expérience avec d'autres substances fluorescentes: sulfate de quinine, éosine et a trouvé que toutes favorisent l'action lumineuse; aussi a-t-il conclu que la

fluorescence lui paraissait être la propriété en cause. Après lui, Danielsohn et Ullmann, constatèrent le même phénomène avec la lumière électrique.

Ledoux-Lebard reprit en 1902 cette étude méthodique sur des cultures de Paramécies; utilisant des solutions d'éosine à 1/1.000^e, il constate qu'au soleil les microorganismes sont tués en quelques minutes, tandis que maintenue à l'obscurité la culture reste vivante pendant deux à trois semaines.

Dreyer exposa en 1903 les résultats de ses recherches par lesquels il prouve que des organismes vivants (infusoires, bactéries), de la peau vivante peuvent, après *sensibilisation*, se conduire vis-à-vis des rayons rouges, orangés, verts, comme les sels d'argent; c'est-à-dire qu'insensibles à ces rayons avant d'être mis en contact avec la substance sensibilisatrice, ils deviennent sensibles à ces radiations dès qu'ils sont sensibilisés, et de ce fait les rayons rouges, verts montrent une action que l'on considérerait comme la propriété exclusive des rayons ultra-violets. Halberstaedter vérifia les expériences effectuées par Dreyer avec l'érythro-sine, précisant bien que les faits observés n'étaient pas la conséquence d'une action toxique du sensibilisateur.

En 1907, Von Tappeiner et Jodlbauer tuaient, en les exposant à la lumière, des infusoires et des bactéries imprégnés d'éosine ou d'hématoporphyrine. De même ils constatent avec le sulfate de fer en solution au dix millionième, qui est inoffensif dans l'obscurité, la mort des paramécies après dix minutes d'exposition à la lumière. Lœb a fait des expériences analogues sur des

œufs de cœlentérés; G. Bohn et Drzewina, sur le sperme d'Echinodermes, sur des planaires et des petits crustacés.

Sacharoff et Sachs ont étudié l'action photodynamique exercée sur les globules sanguins par les matières fluorescentes et confirmé les données fournies par les auteurs précédents; ils ont constaté aussi que toutes les substances actives sont fluorescentes, mais que leur activité ne croît pas avec la fluorescence. Plus récemment, Fabre et Simonnet, étudiant l'action hémolytique de l'hématoporphyrine sur les globules rouges du cheval, ont vu que cette action est beaucoup plus rapide lorsqu'elle se passe en lumière jaune.

Victor Henri, en 1912, employant une solution colloïdale de sélénium, montre qu'à l'obscurité elle reste sans action sur les protozoaires qu'elle baigne, alors qu'ils sont assez souvent détruits s'ils sont exposés à la lumière et, fait très remarquable, seuls les animalcules qui ont absorbé des particules de sélénium sont détruits par la lumière.

Hertel, en 1905, étudia sur diverses bactéries l'action photodynamique de l'éosine; il fit les constatations suivantes :

1° Certaines bactéries, si on les expose à une lumière ultra-violette (2.800 Å.), sont tuées en 60 secondes, alors que des bactéries de même espèce ne sont pas modifiées après une demi-heure d'exposition aux autres radiations du spectre visible.

2° Si l'on ajoute de l'éosine au milieu où elles sont en suspension, ces bactéries ne sont pas modifiées si on les maintient dans l'obscurité absolue.

3° Si les microbes en suspension dans le milieu éosiné sont soumis à l'action de radiations lumineuses correspondant à 5.180 Å. ils sont détruits en 70 à 90 secondes alors que les autres radiations visibles n'ont dans les mêmes conditions aucune influence après 1/4 d'heure d'exposition.

Dreyer avait déjà noté que des cultures de *Bacillus prodigiosus*, après sensibilisation par l'érythrosine, sont tuées par les rayons jaunes et orangés, tandis que les bacilles non sensibilisés ne sont frappés de mort que par les ultra-violets. Mettler obtint le même résultat par l'emploi de l'éosine, et Jacobson constata la mort des bacilles tuberculeux après 24 heures d'exposition à la lumière diffuse dans de faibles solutions d'éosine.

Passow et Rimpaw en 1924 ont abouti à des constatations analogues après avoir fait agir des radiations de grandes longueurs d'onde sur des bactéries sensibilisées avec divers colorants. Ils ont noté en outre que les bactéries qui gardent le Gram se montrent les plus sensibles.

En 1926, Philibert et Risler, dans de remarquables expériences, ont montré que le *staphylocoque doré*, qui ne peut être tué après 1 heure d'irradiation par le tube luminescent à néon en milieu non sensibilisé, est détruit en 1 minute dans un milieu sensibilisé par le violet de méthyle. Ces auteurs ont remarqué que dans les mêmes conditions, l'éosine, le bleu de méthylène ne permettent pas de tuer le microbe, même après une heure d'exposition aux radiations émises par le néon luminescent; ils n'en sont pas surpris sachant

que ces radiations ne sont pas absorbées par les deux colorants précédents.

Sur les organismes supérieurs, hautement différenciés, animaux ou végétaux, des faits semblables ont été constatés par les chercheurs.

Dreyer en faisant agir la lumière filtrée par le monochromate de potasse sur l'oreille saine d'un lapin n'obtient aucun résultat, alors qu'il observe de l'œdème sur l'autre oreille sensibilisée par l'érythrosine à 1/100 qui n'a pas d'action irritante par elle-même.

Halberstaedter est parvenu à sensibiliser localement des cobayes par injection hypodermique d'érythrosine stérile et a constaté que seuls les animaux sensibilisés et exposés à la lumière présentent une lésion locale.

Jacobson, injectant à des grenouilles de l'éosine à une dose bien supportée à l'obscurité, remarque que l'exposition au soleil provoque une vive excitation de l'animal, suivie de paralysie au bout de six heures et de mort le lendemain.

Saccharoff et Sachs en utilisant l'érythrosine ont réussi à conférer une sensibilité générale à des souris blanches. Si on les expose aux rayons lumineux elles meurent en 2 heures 1/2 après avoir présenté de l'érythème et des troubles nerveux. Les témoins injectés et tenus à l'abri de la lumière ne manifestent aucun symptôme d'intoxication.

Joldbauer et Busk, injectant du rose bengale à des souris, constatent la chute des poils et de l'exophtalmie, puis de la nécrose des oreilles après exposition

à la lumière bien que l'action de la chaleur ait été éliminée.

Harris, puis W. Haussmann ont relaté en 1911 l'action photodynamique de l'hématoporphyrine chez la souris et le rat blancs et ont obtenu une action similaire avec la chlorophylle. Les accidents observés sont plus ou moins dramatiques : L'animal peut tomber dans le coma quelques minutes après l'exposition à la lumière, c'est l'apoplexie lumineuse. La forme aiguë se traduit par des symptômes précoces d'irritation ; l'animal agité se gratte ; après quelques minutes les oreilles deviennent rouges, les paupières se ferment, l'animal se fatigue, présente parfois des convulsions tétaniformes et succombe en quelques heures. Dans la forme subaiguë on observe surtout des œdèmes cutanés et la nécrose des oreilles caractérise la forme chronique.

Gassul a constaté à l'autopsie des animaux sensibilisés des altérations histologiques des reins, du foie, des poumons, de la rate, consistant en hyperémie, ectasie, extravasations, infiltrations cellulaires.

Des accidents s'observent aussi chez les grands animaux, les vétérinaires allemands en ont fait involontairement l'expérience. Dès 1900, Titze a rapporté la sensibilisation par l'éosine des chevaux alimentés avec de l'orge à bestiaux que l'administration allemande avait fait teindre pour le distinguer des orges de brasserie. Elle avait compté sans l'action photodynamique du colorant, et si les animaux ne furent pas incommodés à l'écurie, il n'en fut pas de même au pâturage où la lumière occasionna d'assez graves accidents toxiques.

En 1926 enfin, le Docteur-Vétérinaire Richert, dans de remarquables travaux, a condensé des observations antérieures ou personnelles sur les pellagres animales.

Des botanistes se sont efforcés de montrer que les végétaux subissent également la loi générale, et ont observé que la sensibilisation à la lumière est capable de modifier leur développement.

Silvio Rebello, dans une série d'expériences sur les bulbes de jacinthe baignant ou non dans une solution d'éosine, mis ou non à l'abri de la lumière, a démontré que la croissance est gênée ou empêchée dans tous les cas où le complexe : lumière + éosine est entré en action, mais que ces modifications dans le développement ne se produisent pas quand l'un ou l'autre des agents opère isolément.

Niethammer est parvenu à obtenir un éclatement des bourgeons d'hiver qu'il exposait à la lumière renforcée après injection d'éosine ou de bleu de méthylène.

Galavielle et Portes ont étudié les modifications apportées par les substances fluorescentes sur la germination et la croissance des végétaux. Ils sèment des graines de *Lepidium sativum* en eau gélosée, ajoutant dans certains tubes une substance fluorescente. Ils ont constaté des modifications de la forme extérieure de la racine sur les plantes qui avaient subi l'action simultanée du sensibilisateur et de la lumière.

L'assimilation chlorophyllienne nous paraît une des plus remarquables manifestations du phénomène de photosensibilisation ; le pigment chlorophyllien, dont la lumière a amorcé la formation, absorbe et fixe cer-

taines radiations dont l'énergie est utilisée pour l'exécution d'un travail physique (évaporation) et surtout pour réaliser des synthèses bio-chimiques que seule la puissance photochimique des ultra-violets permet de reproduire in vitro.

Ces nombreuses expériences effectuées aussi bien dans le monde de la matière inerte que sur les organismes vivants, animaux ou végétaux, nous montrent la généralité du phénomène de sensibilisation à la lumière, et mettent bien en évidence l'action toxique du complexe :

Lumière + substance fluorescente
alors que chacun des composants, s'il agit isolément, se montre sans effet. On est donc en droit de dire qu'il existe pour les êtres vivants des substances qui ont la propriété ou bien de devenir toxiques sous l'action de la lumière, ou bien de rendre nocive une lumière de complète innocuité. Nous verrons que la toxicité est hors de cause et que, comme le pensait Dreyer, il y a véritablement sensibilisation de l'être vivant à des radiations autres que les ultra-violettes.

CHAPITRE II

La Photosensibilisation en pathologie humaine

L'analyse des faits rapportés par l'observation clinique humaine et vétérinaire démontre l'existence d'un bon nombre d'affections qui toutes témoignent d'une aptitude particulière de l'organisme à réagir à des doses lumineuses habituellement sans effet. Les nombreux travaux suscités par ces constatations ont montré que ces faits sont moins disparates qu'il ne semble tout d'abord et relèvent d'une commune origine : la photosensibilisation.

Chez l'homme, comme chez les animaux domestiques, la sensibilisation à la lumière se traduit par une aptitude toute particulière à organiser des *accidents locaux* érythémateux très analogues à ceux du coup de soleil, des *accidents généraux* toxiques et des *accidents de dermatite aiguë secondaire* associés ou non

aux précédents, cela dans des conditions d'exposition à la lumière qui d'ordinaire ne déterminent aucune manifestation locale ou générale. L'analyse attentive des conditions qui se trouvent réunies chez un individu présentant des accidents de sensibilisation à la lumière, au moment où se produisent ces accidents, a permis de distinguer :

A) des *accidents exogènes* provoqués accidentellement ou thérapeutiquement par voie humorale ou par voie cutanée ;

B) des *accidents endogènes* ou spontanés.

A) Sensibilisations exogènes

Dans cette forme de sensibilisation, l'abaissement du seuil de la photosensibilité est provoqué par l'introduction dans l'organisme d'un photocatalyseur et peut avoir lieu par voie humorale ou par voie cutanée.

1° PAR VOIE HUMORALE. — Dans cette catégorie de sensibilisation rentrent les accidents observés chez des individus qui ont ingéré dans un but thérapeutique ou accidentellement certains produits colorants, ou chez lesquels on a pratiqué des injections intracirculatoires de ces mêmes substances colorantes.

a) Le photosensibilisateur peut donc être introduit *par voie digestive*, et passer dans le torrent circulatoire, après avoir traversé l'épithélium intestinal et le filtre hépatique sans être détruit et venir imprégner les tissus.

C'est suivant ce processus qu'ont eu lieu les acci-

dents d'érythème et d'œdème cutanés des régions exposées à la lumière, observés par Prime, en Allemagne, sur des épileptiques auxquels il administrait par la bouche des doses progressives non toxiques d'*éosine*, colorant fluorescent. Il semble bien aussi qu'on doive attribuer à une sensibilisation exogène les accidents toxiques et cutanés provoqués par l'ingestion de certains anesthésiques (sulfonal, véronal). Ces produits de la *série barbiturique* provoquent de l'hématoporphyrinurie. Le toxique se fixe sur le sang et les hématies produisant l'hémolyse et fait apparaître par désintégration de l'hémoglobine l'*hémato-porphyrine* (Fabre et Simonnet). C'est aussi à la photosensibilisation qu'il faut rapporter les accidents cutanés de l'*arsenicisme*, Dumas a signalé l'exanthème dû à la *quinine* après exposition au soleil, le *bleu de méthylène* pourrait également produire des accidents de même nature.

Enfin la *pellagre humaine* est en relation nette avec l'activité solaire, aussi différents auteurs ont émis la séduisante théorie d'une sensibilisation du malade à la lumière consécutive à l'ingestion de maïs : La maladie apparaît en effet au printemps, l'érythème rouge sombre siège toujours sur les parties découvertes qui se pigmentent, desquamant et sont le siège de troubles trophiques. Raubitschek et Horbaczewski nourrissant des souris avec du maïs ont provoqué des lésions cutanées qui survinrent après l'exposition au soleil et guérirent à l'obscurité. De plus, l'extrait alcoolique de maïs possède des propriétés fluorescentes.

Quoique tous ces arguments plaident en faveur de

la précédente hypothèse, la certitude n'est pas acquise encore et « la maladie solaire qu'est la pellagre n'est pas à coup sûr la conséquence d'une photosensibilisation démontrée » (Jausion).

b) Le photosensibilisateur peut être introduit par voie parentérale surtout endoveineuse. — L'introduction de la *trypaflavine* ou gonacrine en thérapeutique a appelé l'attention sur les « coups de lumière » auxquels les dérivés acridiniques fluorescents exposent les malades. Le Professeur Jausion, le Docteur Marceron, dans de remarquables travaux, ont apporté sur ce sujet des données d'une grande précision qui ont suscité de nombreuses et fécondes recherches sur la sensibilisation à la lumière (Guillaume).

Ces auteurs traitant par la *gonacrine* une série de militaires atteints de blennorragie, ont constaté chez ces sujets la production d'un état de sensibilité extrême à la lumière, se traduisant par l'apparition de lésions cutanées érythémateuses au niveau des régions découvertes, sous l'influence de doses infimes de lumière. Ces « coups de soleil acridiniques » ont été bien étudiés par Marceron qui a constaté « que l'injection intraveineuse de gonacrine abaisse le « seuil de l'érythème et celui de la vésication, et qu'à « la suite d'injections répétées de gonacrine la sensibilité à la lumière va en s'accroissant, témoignant « d'une imprégnation par la teinture et d'un processus d'addition des phénomènes de photosensibilisation ».

Jausion et Marceron ont noté que la courbe d'évolution de la photosensibilité acridinique est en paral-

lélisme complet avec la courbe d'élimination rénale du colorant, ce qui concorde avec les observations de médecins étrangers concernant d'autres dérivés acridiniques. Ils ont constaté que la peau se colore fortement en jaune et reste colorée pendant 48 heures, que les colorants pénètrent dans les liquides de l'œdème.

Quoiqu'il soit dangereux de généraliser des notions de connaissance trop récente, il faut, semble-t-il, rapprocher de ces faits les accidents toxiques observés à la suite de la pénétration dans l'organisme d'autres teintures employées en thérapeutique anti-infectieuse ou dans l'industrie (dérivés de l'aniline et de l'acridine).

2° PAR VOIE CUTANÉE. — Les faits de cet ordre constituent la *photosensibilisation transcutanée* (Jausion) ; dans ce cas la substance photodynamique est déposée à la surface des téguments exposés à la lumière.

Lewin a décrit des accidents dus au goudron de houille. Dans une usine où ils maniaient des câbles enduits de goudron, les ouvriers se plaignaient de brûlures et de prurit du visage, du cou et des mains, les lésions érythémateuses se compliquant dans certains cas d'ulcérations.

Herxheimer et Nathan ont observé la production d'une dermatite vésiculeuse, après badigeonnage des téguments avec une préparation goudronnée et seulement dans les parties exposées à la lumière.

Dans le goudron et ses dérivés deux substances ont été incriminées : l'arsenic et la tryptaflavine. Jausion et Guillaume ont d'ailleurs pu observer quelques

accidents consécutifs à l'application de pommades à l'acridine.

Il vient naturellement à l'idée de rapprocher ces affections du *cancer du goudron*; en fait l'association du goudron et de la lumière détermine à la longue certaines lésions précancéreuses et même cancéreuses, aussi n'est-il pas illogique de penser que la photosensibilisation morbide ou accidentelle puisse jouer un rôle dans la genèse de certains cancers.

Outre le goudron, de nombreux produits fluorescents et riches en carbures cycliques ont été accusés d'accidents de sensibilisation à la lumière, tels sont la vaseline, les huiles de graissage...

B) Sensibilisations endogènes

La connaissance des accidents précédents a attiré l'attention des chercheurs sur certains faits d'observation fréquente, qui témoignent de l'existence d'une sensibilité tout à fait anormale vis-à-vis des radiations lumineuses. Mais les plus patientes investigations n'ont pas permis de reconnaître une cause exogène à cette hypersensibilité. Toutefois, si dans la plupart des maladies classées par les auteurs sous la rubrique de photosensibilisation spontanée l'agent photodynamique est inconnu, il est quelques affections où la ténacité des chercheurs a pu le déceler.

C'est le cas de l'*hématoporphyrinurie spontanée*; cette maladie supposerait une fragilité hémoglobique quasi constitutionnelle d'où résulte le clivage de la

molécule d'hémoglobine. Celle-ci perdant son noyau ferrique donne de l'hématoporphyrine que le foie altéré dans son fonctionnement ne peut détruire ; aussi va-t-elle imprégner tout l'organisme, s'éliminant par les urines qu'elle colore plus ou moins et dans lesquelles on peut la déceler par la méthode spectroscopique. C'est à la présence de ce pigment fluorescent dans les humeurs que de plus en plus on tend à attribuer les accidents observés. La *forme aiguë*, bien définie par Gunther, se traduit par des symptômes digestifs (vomissements, constipation) qui rapidement se compliquent de troubles nerveux, il y a de la porphyrinurie et la peau ne semble jamais lésée. La *forme bénigne* décrite par Bazin sous le nom d'*hydroa vacciniforme* est une affection printanière ou estivale (Summer éruption de Hutchinson) caractérisée par des lésions cutanées à topographie solaire (érythème suivi d'éruption papulo-vésiculeuse), laissant des cicatrices varioliformes indélébiles. L'hématoporphyrinurie est de règle. Le pronostic est grave en raison des récidives. Gunther a reproduit les accidents cutanés par irradiation après injection d'hématoporphyrine par voie sous-cutanée chez la souris et endoveineuse chez l'homme, ce qui montre bien que le pigment abaisse le seuil de la sensibilité organique aux rayons lumineux.

Dans l'*ictère* bilirubinémique ou urobilinémique, Schanz a constaté la photosensibilisation et Haussmann a pu provoquer des coups de lumière.

Le *xeroderma pigmentosum* est une autre expression clinique de la photocalyse ; une prédisposition

familiale et congénitale, préparée par les mariages consanguins, confère aux téguments une sensibilité spéciale à la lumière. Après un érythème solaire, la peau des régions découvertes est le siège de transformations progressives d'où résultent des lésions précancéreuses qui évoluent vers l'épithélioma. Dans cette grave affection la mort survient avant la puberté.

Sous le nom d'*urticaire solaire*, divers auteurs ont étudié des accidents de sensibilisation à la lumière de cause inconnue : érythème et prurit des régions découvertes exposées à la lumière, suivis d'œdème, en sont les symptômes qui rentrent dans l'ordre à l'obscurité pour récidiver dès que le malade s'expose au soleil modéré. Saidman a pu constater que l'arc électrique reproduit l'affection et que les radiations responsables s'étendent de 40 à 55 μ environ.

L'existence d'une sensibilisation toxi-infectieuse est certaine pour la *variole* où Finsen a fait connaître le rôle de la lumière dans la formation des pustules.

Il est possible que des phénomènes analogues existent dans d'autres maladies telles que l'*eczéma solaire*, l'*ulcus rodens des gens de mer*, l'*épithéliomatose pigmentaire*; certains *cancers cutanés* dont l'évolution semble en rapport avec l'action de la lumière.

Ce bref exposé nous permet de constater que les phénomènes de photosensibilisation sont très répandus en pathologie humaine, et leur domaine, plus vaste sans doute qu'il ne paraît actuellement, ira s'agrandissant et se précisant à mesure des progrès de la science. Certains auteurs supposent déjà que les *conjunctivites printanières* et certains *asthmes des foins*

qui surviennent au début des périodes ensoleillées sont de ce domaine. Quelques faits sont rigoureusement démontrés, c'est le cas des coups de lumière acridiniques où l'on voit nettement que l'association du sensibilisateur et de la lumière aboutit dans l'organisme à la constitution d'un complexe morbide dont la présence se traduit par l'apparition de phénomènes toxiques. Ils nous permettront de mieux comprendre l'étiologie et la pathogénie des maladies observées chez les animaux domestiques.

— — — —

CHAPITRE III

La Photosensibilisation en pathologie vétérinaire

La pathologie vétérinaire offre pour l'étude des phénomènes de sensibilisation à la lumière un vaste champ d'observation, car les animaux fournissent de nombreuses victimes à la photosensibilisation.

L'*espèce ovine* lui paie le plus lourd tribut, non que le mouton témoigne d'une sensibilité spécifique particulière, mais c'est lui qu'on nourrit le plus volontiers avec le sarrazin tandis qu'on réserve les fourrages meilleurs pour le gros bétail ; en outre, animal des contrées pauvres, c'est à lui encore qu'est laissé le soin de tondre les pâturages maigres et rocailleux, dédaignés des grands herbivores, où poussent toujours trop abondantes les mauvaises plantes comme le millepertuis. Les accidents phototoxiques sont en effet le plus souvent dus au sarrazin et au millepertuis.

Le *bœuf* et le *cheval* sont également exposés à ces accidents, mais plus rarement toutefois; et chez ces deux espèces, en plus des plantes précitées, les fourrages artificiels (luzerne, trèfle) se sont montrés doués de propriétés photosensibilisantes.

Le *porc* peut avoir à souffrir du fagopyrisme, et s'il faut en croire certaines observations, rapporte Cornevin, le *lapin* ne fait pas exception.

Comme il s'agit dans tous les cas d'une sensibilisation *par voie digestive d'origine végétale*, on conçoit facilement que les carnivores domestiques, *chien* et *chat*, soient à l'abri de semblables accidents dans les conditions spontanées. Ils ne font pourtant nullement exception à la loi générale, le Docteur Hilsont a pu montrer expérimentalement que la peau du chien peut comme celle de l'homme être traumatisée par des radiations normalement inoffensives lorsqu'elle a été convenablement sensibilisée.

Enfin à ces sensibilisations d'origine alimentaire nous ajouterons celles dues à l'*escourgeon éosiné* (Titze) et les accidents d'origine médicamenteuse signalés après ingestion d'*extrait éthéré de fougère mâle*.

a) La sensibilisation par le Sarrasin ou Fagopyrisme

Sous le nom de *fagopyrisme* on désigne l'ensemble des accidents photodynamiques observés chez les animaux après l'ingestion de *Sarrasin* ou blé noir (*Polygonum fagopyrum*) ou de quelques autres plantes de la même famille (*Polygonum persicaria*). Ces Polygonacées sont souvent consommées par les animaux soit au pâturage en vert, soit à l'étable sous forme de fourrage sec, aussi les accidents qui nous occupent sont assez fréquemment signalés.

CHEZ LE MOUTON

L'affection chez cet herbivore est connue sous des appellations variées : *fagopyrisme*, *éruption artificielle*, *dermite érysipélateuse*, *érysipèle facial*, *héliodermite faciale*, *bouquet*, *noir-museau*.

Elle est caractérisée par une rougeur subite et diffuse de la tête, par une éruption polymorphe des *régions dépigmentées* et quelquefois même par la nécrose de la peau du chanfrein et des oreilles, accompagnés ou non de symptômes digestifs et nerveux.

La maladie peut se montrer quinze jours, trois semaines ou un mois après la consommation de la plante nocive ; Moisant rapporte que dans un troupeau de 550 têtes, tous les animaux qui avaient été soumis

à l'alimentation par le blé noir quelques jours avant furent atteints de la maladie qui sévissait chaque fois que l'on sortait les animaux de la bergerie.

Elle apparaît *brusquement* chez les moutons que l'on conduit au pâturage. Bien portants à la bergerie, dès qu'ils sont à l'air libre ils manifestent en moins d'une heure les premiers symptômes de l'affection. Une *congestion* soudaine de la face, des oreilles, des paupières, des narines, des lèvres, de la gorge, parfois même du pourtour de la vulve survient, bientôt suivie de *tuméfaction* due à l'infiltration œdémateuse du derme. Ces régions dénudées, à peau fine et dépigmentée deviennent chaudes, rouges, un peu douloureuses et très prurigineuses.

A ces manifestations locales du début se joignent des *symptômes généraux* : le pouls est accéléré, l'artère tendue ; on remarque de la raideur des membres et une sorte d'ivresse avec agitation de la tête. Les malades font fréquemment entendre des bêlements plaintifs, les uns tournoient rageusement ou présentent des *symptômes vertigineux*, les autres courent ga et là se laissant tomber brusquement sur le sol en proie à des convulsions épileptiformes. En même temps se produit une éruption de *vésicules* au niveau des surfaces congestionnées et œdématisées ; arrondies et de la grosseur d'un pois à la face, lenticulaires et plus rares aux commissures labiales, ces vésicules renferment un liquide citrin. Elles évoluent rapidement et s'ouvrent spontanément ou sont déchirées par les frottements incessants occasionnés par un prurit intense. Les nombreuses petites plaies qui en résultent

se recouvrent de croûtes foncées qui deviennent très adhérentes. La dermite ainsi constituée prend des formes variables de gravité qu'on a décrit sous les noms de vésiculeuse, bulleuse, phlegmoneuse, érysipélateuse et gangréneuse. Souvent en effet, quelques heures d'exposition au grand air suffisent pour déterminer une *sphacélisation* plus ou moins étendue des oreilles, des paupières ou de la peau du chanfrein.

Les muqueuses participent ordinairement à la phlegmasie cutanée : la conjonctivite rend chassieux des yeux déjà à demi-fermés, la cornée devient laiteuse et s'ulcère parfois, la muqueuse nasale envahie par l'éruption laisse écouler un peu de jetage séreux et des ulcérations s'installent à la face interne des lèvres. Ces lésions gênent la respiration, la préhension et la mastication des aliments sont difficiles, on peut noter de la fièvre et de l'inappétence.

Le pronostic de la maladie reste bénin si l'on a soin de soustraire les animaux à l'action du soleil dès l'apparition des premiers symptômes, et dès la rentrée à la bergerie les malades récupèrent rapidement la santé. Ce fait curieux, que n'explique pas la simple hypothèse d'une intoxication alimentaire, est connu depuis longtemps et les anciens vétérinaires avaient bien remarqué que les pauvres moutons recherchent instinctivement l'abri des ombrages. Si les animaux sont au contraire laissés au grand soleil, de graves complications viennent assombrir le tableau clinique et l'on peut observer des cas mortels plus ou moins rapides dus à l'*asphyxie mécanique* par obstruction des premières voies respiratoires, ou à l'*apoplexie lumineuse*, la mort survenant alors dans le coma.

Dans l'étude du fagopyrisme, nombreux sont les cliniciens qui ont noté ce fait remarquable : les *moutons et les agneaux blancs sont les seuls atteints dans la grande majorité des cas*, et chez les animaux pies, tachés de blanc, c'est au niveau des régions dépigmentées que se localisent les lésions de dermite ; les moutons noirs passent être préservés de la maladie. Quelques auteurs disent pourtant avoir observé la maladie, ou une affection analogue sur des animaux noirs (Prof. Moussu).

CHEZ LE BŒUF ET LE CHEVAL

La littérature vétérinaire en ce qui concerne le fagopyrisme chez ces espèces domestiques ne renferme que des données rares et vagues. M. le Professeur Cadéac, dans son *Traité de Pathologie*, note d'ailleurs que si l'affection est fréquente chez les moutons et les pores, elle est rarement observée chez les bovidés et les chèvres et exceptionnellement chez les chevaux.

Chez le bœuf, à la suite d'une consommation considérable de sommités fleuries de sarrasin, apparaissent à la surface du corps, *dans les régions dépigmentées*, des accidents analogues à ceux du fagopyrisme du mouton (Dechambre, Moussu). Les vaches à robe pie ne présentent de signes d'érythème qu'au niveau des parties claires de leur tégument, et les parties de peau blanche enduites expérimentalement de goudron n'offrent pas d'exanthème (Finsen).

Si dans cette espèce on n'observe pas de tuméfaction de la tête et des parties claires aussi intense que chez le mouton, on peut par contre assister à des troubles

vaso-moteurs à localisation cérébrale qui peuvent entraîner une mort rapide.

Chez le cheval, la maladie atteint les sujets dont la peau est partiellement colorée et l'inflammation tégumentaire se localise aux régions dépigmentées. En 1834, Shrebe a observé en Poméranie une épidémie de dermite sur un élevage de chevaux, elle n'épargna que les animaux de robe colorée : « Les pelotes, listes, belles faces, balzanes, taches pies, robes blanches perdaient l'épiderme, rapporte Verheyen. »

Il semble bien qu'on doive rapporter au fagopyrisme, ou à une autre photosensibilisation méconnue, cette observation qui montre clairement le rôle protecteur du pigment tégumentaire.

Lavalard ne sait s'il doit attribuer au sarrasin les démangeaisons qu'il a observées sur les chevaux de la Compagnie des Omnibus de Paris nourris avec du blé noir. Le Professeur Deschambre tranche la question par l'affirmative : « Les démangeaisons observées sur les chevaux sont certainement une manifestation anodine de l'intoxication par le sarrasin, dit-il dans son *Traité des aliments du bétail* ; le bœuf est moins sensible que le mouton, le cheval peut ne pas l'être autant que le bœuf... »

CHEZ LE PORC

Le fagopyrisme est fréquent chez le porc, l'affection, suivant le Professeur Cornevin, se traduit chez cet animal par des symptômes qui rappellent les phases de l'ivresse alcoolique : agitation, grognements, sorte de délire furieux, puis titubation, marche en rond,

chute et frottements sur la tête ; enfin coma et sommeil profond.

En 1843, Spinola et Fuchs ont observé la maladie en Allemagne ; ils ont pu constater expérimentalement que le concours des rayons solaires est nécessaire à l'établissement de cette ivresse furieuse et que les *pores noirs restent indemnes*.

La chèvre ne reste pas indemne, s'il faut en croire Hering ; il n'est pas jusqu'au *lapin* qui n'obéisse à la loi de photosensibilisation après ingestion de sarrasin ; c'est du moins ce que permet de croire le témoignage de Cornevin.

PRINCIPE ACTIF

Cette brève étude clinique nous permet de conclure que :

1° Le sarrasin se montre toxique pour les animaux domestiques dans certaines conditions ;

2° Que cette toxicité exige, pour se manifester, le concours des rayons lumineux ;

3° Seules les régions à peau fine nue et dépigmentée sont atteintes de dermite.

La question se pose donc de savoir quelles sont les parties de la plante à incriminer dans la genèse des accidents. Dupuy avait remarqué que les moutons les plus exposés au fagopyrisme sont ceux que l'on fait pâturer dans les champs de sarrasin où les plantes commencent à déflourir et à porter des graines ; il semble donc accuser particulièrement les graines. Ce n'est pas l'avis de Cornevin qui considère les graines comme peu nocives ; l'observation a montré en effet

que la paille desséchée aussi bien que la plante verte entière, consommée même avant la floraison, est capable de déterminer les troubles caractéristiques. *Toute la plante est donc active.*

Pourtant les analyses entreprises par Lechartier pour mettre en évidence le produit toxique soupçonné sont restées sans résultat. Aussi certains auteurs allemands expliquent les accidents cutanés de la façon suivante: « Les moisissures et autres champignons qui existent à la surface de la plante, en arrivant sur la peau dépigmentée, déjà frappée d'érythème solaire, l'irritent davantage et provoquent une dermite plus ou moins intense. » C'est là une conception erronée dont l'expérimentation a fait justice.

Schindelka pensait que le sarrasin, dans certaines conditions de culture ou sous l'influence de certains microbes, produit dans le tube digestif des substances toxiques. Celles-ci, absorbées et emportées dans le torrent circulatoire provoqueraient dans les zones cutanées *non pigmentées, sous l'influence des rayons chimiques*, un trouble des vaso-moteurs et une altération des parois vasculaires, sans compter les phénomènes nerveux.

Dammam tendait à faire intervenir dans le même sens des champignons parasites.

Ces hypothèses sont ingénieuses et si elles sont inexactes, elles ont du moins le mérite de soupçonner l'importance du complexe : lumière + substance toxique.

Ohmke a observé que l'ingestion de sarrasin produit la mort des souris, lapins et cobayes *blancs exposés à*

la lumière même diffuse, alors que cet aliment est bien supporté par ces mêmes animaux dans l'obscurité. Il a pu établir, ainsi que Busk et Fisher, que la substance active se trouve dans l'*extrait alcoolique, nettement fluorescent* du sarrasin; cet extrait tue les petits animaux de laboratoire dans les mêmes conditions que le sarrasin, et la plante traitée au préalable par l'alcool perd toute toxicité.

Fessler pense d'ailleurs que la substance active fluorescente est identique à la *chlorophylle brute*.

S. Dodd, en 1916, a pu vérifier sur des cobayes les constatations déjà faites par Ohmke.

Ainsi la substance active jouerait le rôle d'un sensibilisateur biologique et la maladie du sarrasin ne serait que l'expression d'une réaction de la peau sensibilisée à la lumière. C'est la théorie de la photosensibilisation telle que l'admettent la majorité des auteurs, leur opinion ne divergeant que sur la nature des rayons actifs.

b) La sensibilisation par le Millepertuis

Le *Millepertuis* est une plante de la famille des *Hypericacées*, qui tire son nom de l'aspect curieux et bien connu de ses feuilles. Elles montrent par transparence une foule de points ronds translucides qui semblent de petits pertuis circulaires comme découpés à l'emporte-pièce. Le microscope apprend que ces prétendus trous ne sont que des glandes formées d'un amas muriforme de grosses cellules translucides. A leur face inférieure les feuilles présentent quelques petits points foncés, peu visibles, mais nettement en relief ; ces productions minuscules apparaissent plus nettement sur le bord dentelé des pétales jaunes, ce sont de véritables *chromatophores* dont nous verrons l'importance.

La variété la plus connue en France que l'on rend responsable des accidents observés est *Hypericum perforatum* ; mais ce n'est pas la seule qui se montre nocive : *Hypericum crispum* (Hamra des Arabes), qui pousse abondamment dans les contrées circumméditerranéennes, est justement redouté des éleveurs tunisiens et italiens ; enfin, divers auteurs ont signalé les néfastes effets d'*Hyp. hirsutum* et *Hyp. maculatum*.

Ces plantes très répandues se rencontrent dans les endroits incultes, mais dans certaines régions on trouve l'Herbe de la Saint-Jean, abondamment mélangée aux légumineuses et graminées des prairies naturelles et artificielles. Aussi les animaux à la pâture

s'en repaissent avec avidité dans l'impossibilité où ils se trouvent de la séparer de leurs aliments préférés. D'ailleurs, à l'encontre de ce que pensent certains auteurs, les animaux même dans une grasse prairie, ne dédaignent pas la plante nocive, lorsqu'elle se trouve à portée de leur dent ils la consomment sans répugnance.

Les accidents causés par l'ingestion de Millepertuis ont été signalés chez le mouton, surtout en Afrique du Nord : la chèvre a fait l'objet de quelques observations cliniques, tandis qu'en France, le cheval et le bœuf sont les victimes les plus fréquentes de l'affection.

CHEZ LE MOUTON

Les troubles dûs à la consommation du Millepertuis sont à peu près semblables à ceux qu'on observe dans le fagopyrisme ; cela n'a rien qui puisse nous étonner, ces intoxications relevant d'une commune origine : la photosensibilisation. Ces accidents photodynamiques n'ont guère été signalés en France, ils sont au contraire fréquents dans les contrées que baigne la Méditerranée.

Dès 1849, Verheyen rapporte que Cyrillo, Marinosci di Martina et Menni di Lecce attribuent à *Hypericum crispum* ou fumula des qualités nuisibles, même mortelles, pour les moutons à lainage blanc qui mangent cette plante, tandis que ceux à toison noire n'en éprouvent aucun dommage. Heusinger, dans ses *Recherches de Pathologie comparée*, reproduit à peu près les mêmes indications. En 1898, Trabut dit que *Hyp. crispum* passe pour causer en Tunisie la *maladie du*

Hamra qui se traduit par une dermatite des régions claires.

Lewin signale, dans son traité de Toxicologie, des accidents mortels produits par la même plante exclusivement chez les moutons blancs qui présentent des accidents cutanés et nerveux.

En 1914 enfin, Ray note que les effets toxiques de l'*Hamra* sont depuis longtemps connus des colons tunisiens et justement redoutés. Ils se manifestent de préférence chez les sujets de l'espèce ovine, mais on les observe également sur les chèvres, les bovins et les chevaux.

Les accidents n'apparaissent *qu'à la lumière* et seulement chez les animaux *peu ou pas pigmentés*, chez ceux dont le pelage présente de larges taches claires ; les races à robe foncée ne sont pas incommodées ; de plus, les animaux de race améliorée, les jeunes surtout se révèlent plus sensibles que les moutons rustiques. « Aussi, dit l'auteur, s'efforce-t-on de n'adopter dans les exploitations agricoles que des animaux pigmentés et à toison très étendue ».

Les symptômes éclatent promptement au sortir de la bergerie : les animaux inquiets se tiennent immobiles, la tête basse ; un érythème intense, rapidement suivi d'engorgement, colore les parties découvertes (oreilles, pourtour des yeux, taches de ladre, marques blanches), les régions enflammées sont le siège d'un prurit agaçant qui incite les moutons à se frotter et à s'agiter ; les excoriations qui en résultent donnent des plaies ulcéreuses qui guérissent lentement ; il n'est pas rare de voir survenir des complications de septi-

cémie par inoculations secondaires, la perte de la vue notée quelquefois à la même origine. Comme le sarrasin, *Hyp. crispum* consommé à l'étable ne produit aucun trouble si les animaux ne sont pas exposés à la lumière, et dès les premiers symptômes il suffit de rentrer les malades à l'ombre pour qu'ils reviennent rapidement à l'état normal.

« Les Arabes, écrit Ray, utilisent pour combattre ces accidents des macérations de henné, de tabac, qui appliquées sur la peau semblent la rendre moins perméable à la lumière, d'autant mieux que, surtout avec le henné, la *teinte rouge* communiquée à l'épiderme le protège efficacement contre les rayons nocifs. » L'étude de la pathogénie de la photosensibilisation nous montrera la justesse de ces vues et la logique de cette pratique. Cet auteur est parvenu à reproduire expérimentalement chez le lapin et le cobaye les accidents qu'il a observés en clinique, au moyen d'une *substance fluorescente* qu'il a isolée du Hamra et a montré leur origine photodynamique. Les résultats obtenus par Dodd en 1920 viennent appuyer cette conception : deux moutons dépigmentés furent nourris à la bergerie d'octobre à juin, avec une forte proportion de Millepertuis dans la ration, sans présenter aucun malaise, mais à leur sortie au soleil éclatèrent de graves manifestations cutanées et nerveuses.

Chez la *chèvre*, Blanc a signalé une maladie éruptive en Grèce, dans la genèse de laquelle il incrimine l'ingestion d'*Hypericum hirsutum*, Zeller a retrouvé la même affection dans l'Ouest-Africain Allemand.

CHEZ LE CHEVAL

L'intoxication par le Millepertuis a été maintes fois signalée tant en France qu'à l'étranger ; elle se traduit encore par des manifestations cutanées, nerveuses et digestives qui, selon le Docteur Richert, constituent le *syndrome pellagreu*. Paugoué, en 1861, a fait connaître de graves accidents chez deux juments percheronnes marquées de ladre, qui avaient consommé de la luzerne contenant du Millepertuis. *Hypericum maculatum* et *Hyp. perforatum* ont été incriminés par Chesnut en 1899 dans l'empoisonnement de cinq chevaux qui avaient mangé du foin en contenant une notable proportion, l'un des cinq succomba.

En 1913, le Professeur Henry communique à la Société Centrale de Médecine vétérinaire une observation inédite de M. Richert, relatant des accidents dûs au Millepertuis, qu'il rapporte à leur véritable cause: la *photosensibilisation*. Bien mieux, dans une claire vision synthétique, il envisage déjà la généralité du phénomène: « Il est fort probable d'ailleurs, dit-il, que la très curieuse action photopathogène des Millepertuis et celle du Sarrasin ne sont que des cas particuliers d'un phénomène beaucoup plus général. »

Depuis, le Docteur Richert a attaché son nom à l'étude de ces accidents par d'importants travaux ; dans une thèse remarquable il a montré les rapports étroits qui unissent la Pellagre humaine au fagopyrisme et autres phénomènes de photosensibilisation qu'il groupe sous l'appellation de *Pellagres animales*.

Après l'ingestion de Millepertuis en quantité con-

venable, au bout de cinq, huit, quinze jours et plus, lorsqu'on expose les animaux à la lumière on note l'existence de vives *démangeaisons* au niveau des régions à peau fine et dépigmentée; les sujets qui présentent des balzanes piétinent sur place, ceux dont la face est tachée de ladre agitent constamment la tête dans un mouvement d'encenser anormal. L'examen des surfaces prurigineuses (listes, pelotes, balzanes) les montre rouge lie-de-vin et hyperesthésiées, cet *érythème* est suivi bientôt d'un volumineux *engorgement*: le chanfrein est épais et tendu, les paupières sont œdématisées, les narines représentent des bourrelets tuméfiés qui gênent la respiration. Les malades frappent leurs lèvres gonflées l'une contre l'autre et, pris d'un irrésistible besoin de se gratter, ils se frottent sur tous les objets avoisinants: sur le bout des limons s'ils sont attelés ou sur leurs voisins; tant impérieux est ce besoin que certains sont pris d'une véritable fureur si on les empêche de le satisfaire. Ces frottements produisent des plaies et des excoriations nombreuses; la peau peu à peu s'épaissit, devient dure et craquelée se recouvrant de croûtes grisâtres. Les animaux cherchent à se soustraire à la cause de leur tourment, et si on les maintient au soleil ils peuvent éprouver une *excitation* telle qu'on les croit devenus furieux, et ils donnent des coups de pied du devant. D'autres fois les malades, frappés d'*hébétude*, refusent d'avancer ou de reculer, ou bien ils ont une démarche chancelante, vacillent du train postérieur. Richert a signalé un cas curieux de hoquet chez un cheval, dû au spasme diaphragmatique. Dans ces cas

graves, l'inappétence est totale et l'on peut constater l'existence d'une stomatite ulcéreuse, les fonctions auditive et visuelle sont presque abolies et l'animal succombe plus ou moins vite dans le coma. Le plus souvent les chevaux sont conduits à l'écurie, et dans l'obscurité bienfaisante, tout rentre rapidement dans l'ordre. Aussi le pronostic de la maladie est-il bénin au début, on a cependant signalé des complications graves de nécrose cutanée et de lymphangite.

CHEZ LE BŒUF

La sémiologie de l'affection est tout à fait superposable à ce qui précède, toutefois, la tuméfaction se montre moins intense, peut-être en raison de l'épaisseur de la peau. En France, des accidents dûs à *H. perforatum*, ont été signalés par Bigoteau, Ray, Richert, tandis qu'à l'étranger semblables manifestations ont été observées par Kühn, Hutyra et Marek, Chesnut, Dodd.

Chesnut écrit que l'Herbe de la Saint-Jean cause une éruption fâcheuse sur les mamelles et sur les membres des vaches lorsque ces régions sont dépigmentées. Un autre Américain, Dodd, a constaté de véritables chutes de peau au niveau des parties claires de la robe. Enfin Richert signale chez une vache noire, ayant la tête complètement blanche et le mufler lade, l'enflure du nez et des lèvres accompagnée de ptyalisme, après ingestion de Millepertuis. Fait intéressant, cette vache, d'ordinaire en stabulation permanente, n'allait aux champs que depuis cinq jours lorsque les premiers symptômes apparurent.

PRINCIPE ACTIF

Quelles sont les parties de la plante qui renferment la substance nocive ? Dans sa note à la Société Centrale de Médecine vétérinaire, le Professeur Henry semble accuser les sommités fleuries, les capsules et les graines. Pourtant des accidents ont été observés à une époque où la plante n'était nulle part en fleurs, il est donc logique d'affirmer que *la plante entière est toxique* (Richert). En immergeant dans l'alcool des feuilles ou des fleurs, on peut voir s'échapper des chromatophores, dont nous avons parlé au début du chapitre, des torsades d'un *rouge* magnifique, qui indiquent la dissolution progressive du pigment qu'ils renferment. Cette substance a été l'objet de nombreuses recherches. Elle a été découverte par Büchner dans les pétales des fleurs, il l'a désignée sous le nom de *rouge d'hypericum* (*hypericum rot*), ou d'*hypéricine*. Le Docteur Cerny, qui a réussi à l'obtenir à l'état de pureté, lui assigne la formule brute $C^{16} H^{10} O^5$; ce pigment appartiendrait au groupe des matières colorantes se rattachant à la flavone.

Les solutions d'hypéricine dans l'alcool, l'éther offrent une couleur *rouge-sang* ; après dilution leur couleur est franchement violette et, fait remarquable, elles montrent alors une *belle fluorescence rouge feu*.

D'après Wolff qui en a fait l'étude spectroscopique, les liqueurs étendues ont un spectre d'absorption voisin de celui de l'oxyhémoglobine ; on note en effet dans la partie visible du spectre la présence de deux

bandes d'absorption, la première α entre $\lambda = 606 - 570 \mu$ est la plus large, tandis que la deuxième β est située entre $558 - 544 \mu$.

Dans l'oxyhémoglobine, la bande α qui est la moins large, est située entre $589-577$, la bande β étant entre $556-536$.

En 1914, Ray a isolé ce même pigment dont les solutions sont fluorescentes du Millepertuis à feuilles crispées, et en l'injectant à dose non toxique chez le mouton et le lapin il est parvenu à reproduire expérimentalement la maladie du Hamra prouvant ainsi de façon irréfutable que la *maladie* est *d'origine photodynamique* et que le principe nocif est le rouge d'*hypericum*, car le Millepertuis une fois traité par l'alcool ne possède plus aucune action malfaisante.

c) La sensibilisation par les fourrages artificiels

1° LA LUZERNE. — Kühn, Bigoteau, Kovanyi et Marek chez le bœuf, Burmeister chez le cheval ont signalé des cas d'intoxication due à une alimentation très riche en luzerne se traduisant par des manifestations cutanées.

Chez le bœuf les symptômes rappellent ceux de l'*eczéma des drèches de pommes de terre*. Outre la rougeur et l'épaississement des régions dépigmentées il se produit une éruption vésiculeuse, des vésicules s'écoule une abondante sérosité qui se concrète en croûtes grisâtres sous lesquelles s'amasse du pus. L'éruption débute généralement aux boulets postérieurs et s'étend rapidement aux jambes, à la mamelle ou au scrotum, rarement aux membres antérieurs, au poitrail et aux flancs.

Chez les chevaux l'affection atteint à la fois la peau et la muqueuse buccale, elle se manifeste seulement sur les régions cutanées couvertes de poils blancs qui présentent un engorgement œdémateux avec écoulement de sérosité visqueuse.

Cleland, en 1912, a signalé une maladie cutanée qui s'observe sur les moutons, les bœufs et les chevaux des *Nouvelles Galles du Sud*; elle est depuis longtemps connue des éleveurs sous le nom de « *maladie des pucerons* » (*aphis disease*), d'après la croyance qu'elle est le fait de ces insectes.

Il s'agit d'une dermatite exsudative localisée aux régions non pigmentées exposées à la lumière solaire qui se manifeste surtout au printemps (d'août à octobre), lorsque la luzerne (*Medicago lenticulata*) des prairies où paissent les troupeaux est verte et abondante. Cette sémiologie rappelant celle du fagopyrisme, l'auteur se livra à un examen botanique minutieux des prairies pour s'efforcer d'y découvrir le sarrasin ou le millepertuis qui pourraient expliquer l'affection. Ce fut en vain, il dut conclure à l'existence d'un photosensibilisateur inconnu.

S. Dodd ayant observé la même affection entreprit de découvrir la plante responsable ; comme Cleland il ne put, après examen du fourrage, que suspecter la luzerne. Afin de déterminer l'origine de la maladie il eut recours à l'expérimentation. Utilisant trois lots de cobayes, il nourrit les animaux du premier lot exclusivement avec de la luzerne et les expose à la lumière ; ceux du deuxième lot reçoivent la même nourriture mais sont maintenus à l'obscurité ; le troisième lot exposé au soleil ne reçoit pas de luzerne. Il constate au bout de quelques jours que les animaux du premier lot présentent de l'érythème et de l'œdème inflammatoire du tégument, et ces lésions ne portent que sur les surfaces dépourvues de pigment. Les animaux des deux autres lots sont restés indemnes.

Cette série d'expériences montre bien que *la luzerne peut posséder des propriétés photodynamiques* lui permettant d'engendrer au même titre que le sarrasin des troubles morbides sous l'influence des rayons lumineux. Bull et Macindoe ont confirmé ces conclu-

sions après avoir cherché à élucider la pathogénie de cas similaires.

2° LES TRÈFLES. — Différentes variétés de trèfle sont susceptibles de causer une intoxication depuis fort longtemps connue : la *trifoliose* ou *mal de trèfle*, *Kleekrankheit des Allemands*. Par sa sémiologie cette affection semble assimilable au fagopyrisme et dès 1913 le Professeur Henry lui attribue une origine photocatalytique. Chez le cheval, Dammam, Haubner, Zipperlen, Michaël, Heimann, Kleine, Friedberger et Fröhner, Cadiot l'ont observée après consommation de trèfle suédois ou hybride (*Trifolium hybridum*), Kovatz l'a vue après ingestion de trèfle rouge (*T. pratense*), Dessart après ingestion de trèfle élégant (*T. elegans*). La même intoxication a été rencontrée par Bernt et Nevermann chez le bœuf et le mouton, par Niessen chez le bœuf.

On retrouve dans la trifoliose la triade pellagreuse : symptômes nerveux, digestifs et cutanés limités aux zones dépigmentées.

Dans les cas bénins seules sont observées les manifestations cutanées et buccales qui s'expriment par de la tuméfaction de la face et une intense stomatite ; la peau des régions claires devient jaunâtre, très sensible, se couvre de vésicules et peu à peu s'escharifie.

Dans la forme grave, outre les symptômes cutanés, une dysphagie paralytique attire l'attention, le pyalisme est intense, la muqueuse buccale présente de petites lésions ulcéreuses et montre, comme la conjonctive, une *coloration subictérique*. On note une

grande faiblesse des malades, de la somnolence qui alterne avec une vive excitation nerveuse (convulsions, symptômes rabiformes ou épileptiformes), la démarche est chancelante et les animaux effectuent des mouvements insolites.

Parfois on constate des signes de coliques ; de l'amaurose, de l'opacité cornéenne, voire la cécité complète.

L'affection peut se présenter *sous forme d'enzootie* avec l'apparence d'une encéphalite subaiguë, elle est alors presque toujours rapidement mortelle. M. Saint-Cyr, vétérinaire à Villars-les-Dombes (Ain), a eu l'occasion d'observer pareille maladie, il a observé plusieurs cas de mort presque foudroyante précédée d'hématurie ou hémoglobinurie et de convulsions. Si les malades sont rentrés rapidement à l'abri de la lumière on observe une amélioration considérable de l'état général et les lésions guérissent promptement. Cette intéressante constatation vient à l'appui de la théorie photodynamique de la trifoliose.

Cependant M. Auger, chef des travaux à l'Ecole Vétérinaire de Lyon, n'est point parvenu à reproduire l'affection chez des lapins et des cobayes qu'il avait soumis à l'alimentation par le trèfle incarnat qui s'était montré nocif pour les chevaux.

3° LES VESCES. — Avec la luzerne et les trèfles la liste des végétaux incriminés dans les troubles de photosensibilisation chez nos animaux n'est pas close. « Il faut citer encore, nous dit le Professeur Henry, les vesces qui ont été accusées de produire chez le cheval (Steiner, Shrebe, Burmeister) et chez le bœuf

(Starkes, Erdt, Wilke) des accidents d'allure épizootique se traduisant par une tuméfaction suivie de gangrène des régions blanches de la peau.

4° AUTRES PLANTES. — A ces maladies pella-groïdes, le Docteur Richert ajoute, à titre hypothétique, une affection curieuse, bien connue des éleveurs du Lauragais et du Berry, et qui semble défier la perspicacité des chercheurs, aux yeux desquels elle dissimule ses origines avec un soin jaloux : c'est la *tremblante du mouton* ou *prurigo lombaire*. Cet auteur écrit : « L'existence d'un prurit intense, son exagération provoquée par l'exposition au soleil, l'évolution plus grave et plus rapide de la maladie en été qu'en hiver, l'absence de lésions à l'autopsie ; l'apparition simultanée de nombreux cas dans un troupeau contrastant avec l'échec permanent des tentatives expérimentales d'inoculation et de contamination ; enfin l'existence d'une triade symptomatique nervo-digestive-cutanée sont les points qui ont retenu notre attention. » L'affection se traduit en effet par des troubles nerveux variés (convulsions, contractures, ataxie, paralysies, hyperesthésie), des troubles digestifs et par un prurit lombaire pathognomonique. Dodd et Henry ont d'ailleurs prouvé que la maladie pouvait être causée par *Malva parviflora* et *Lamium amplexicaule*, Seddon a montré que *Stachys arvensis* est aussi susceptible de déterminer les mêmes effets et que la substance toxique se retrouve dans le lait des brebis et peut provoquer les mêmes troubles chez les agneaux qui l'ont ingéré.

Ces faits rendent vraisemblable l'hypothèse pro-

posée, mais n'apportent pas la preuve irréfutable de son exactitude, aussi nous abstiendrons-nous d'inférences trop hardies, nous bornant à constater que l'étiologie de la tremblante reste actuellement indéterminée.

Si nous connaissons les plantes à incriminer dans ces divers accidents nous ne possédons aucun renseignement sur les éléments nocifs et sommes réduits à formuler des hypothèses au sujet du *principe sensibilisant*. Il est curieux de constater que la voix populaire, dans l'étiologie de ces affections comme dans le fagopyrisme, avait fait intervenir les pucerons ou les parasites végétaux que l'on rencontre souvent sur le trèfle, la luzerne ou les vesces. L'expérimentation et l'observation ont fait justice de ces errements et ont mis en évidence l'action non douteuse du complexe : lumière + substance sensibilisante. Faits cliniques et expérimentaux montrent de façon péremptoire que les troubles ne se manifestent sous l'influence des rayons solaires qu'après une alimentation où les plantes incriminées sont en grande abondance ; l'ingestion copieuse de la plante nocive est donc établie. Ceci nous permet de supposer, ou bien que le principe actif se trouve en faible quantité dans les végétaux, ou bien qu'il s'y rencontre abondamment, mais *ne se révèle qu'éventuellement sensibilisateur*. Autrement dit la sensibilisation est subordonnée à la mise en liberté du principe fluorescent dans le milieu humoral, laquelle ne peut se réaliser que dans certaines circonstances : l'organe qui normalement transforme ce corps nocif en un principe inoffensif peut

avoir son fonctionnement vicié par une activité trop intense, ou se trouver déficient par suite d'une affection préexistante.

La deuxième hypothèse nous paraît préférable et nous permet de mettre en cause la *chlorophylle*. N'est-ce pas par excellence le pigment végétal, les cellules des plantes le renferment en grande abondance, on le trouve dans les feuilles et les tiges, voire dans les rhizomes. Ses solutions alcooliques de couleur verte révèlent par diffusion une *fluorescence* rouge, et montrent à l'examen spectroscopique de nombreuses bandes d'absorption, nous pouvons donc suspecter des propriétés sensibilisantes. Effectivement la chlorophylle se conduit à l'égard des animaux d'expérience comme un *photosensibilisateur* puissant lorsqu'on l'introduit dans l'organisme par voie endoveineuse ou hypodermique (W. Haussmann, Guillaume) tandis qu'elle agit de façon inconstante par la voie digestive. De plus n'avons-nous pas vu que la maladie s'observe surtout à l'époque où le fourrage est *vert* et *abondant* ? En outre, Fessler pense que la substance qui rend fluorescent l'extrait alcoolique de sarrasin, dont on ne peut contester le pouvoir photodynamique, n'est autre que la chlorophylle brute.

Ce faisceau de faits nous semble militer en faveur de l'intervention de la chlorophylle dans les maladies dues à l'ingestion de fourrages artificiels, cette intervention ne se produisant dans les conditions spontanées qu'à la faveur de causes prédisposantes, au rang desquelles nous plaçons les troubles digestifs et hépatiques.

L'hypothèse précédente nous autorise à croire que la liste des maladies animales d'origine photodynamique n'est pas close; et il n'est pas illogique de supposer que parmi tous les cas rapportés sous la rubrique *érythème solaire, gangrène des taches blanches de la peau*, certains ne sont que des accidents de photosensibilisation méconnus.

d) La photosensibilisation
par l'extrait éthéré de fougère mâle

Les faits que nous venons de rapporter démontrent une corrélation entre certaines maladies des animaux à robe dépigmentée et l'ingestion de certains végétaux suivie de l'action de la lumière solaire sur les téguments. Certains praticiens ont pu établir de semblables rapports entre l'apparition de symptômes analogues à ceux du fagopyrisme et l'administration de médicaments déterminés. C'est ainsi que MM. Bourbon et Chollet ont observé des manifestations photodynamiques chez des moutons qui avaient reçu de l'*extrait éthéré de fougère mâle*.

Ce médicament est utilisé couramment en médecine vétérinaire pour combattre chez le *mouton* et le *bœuf* l'infestation parasitaire par la douve du foie, *Fasciola hepatica* et *Dicrocoelium lanceolatum*. Ces parasites des voies biliaires provoquent une grave maladie la *distomatose*, qui au cours des années humides faisait de grands ravages dans les troupeaux. Actuellement les méfaits de la douve sont de plus en plus réduits grâce à l'emploi judicieux de l'extrait de fougère mâle qui, en raison de ses excellents résultats, peut être considéré à l'égal d'un spécifique de la distomatose.

Les auteurs précités rapportent qu'ils traitèrent pour distomatose un troupeau de moutons. Chaque

animal, sorti de la bergerie, reçoit par jour 5 grammes d'extrait éthéré de fougère mâle émulsionné dans de l'huile, puis est mis dans un enclos voisin ; après traitement, le lot de moutons est rentré à la bergerie. Au premier jour le ciel est nuageux, mais le second les animaux sont traités *sous un soleil vif*. C'est alors qu'en rentrant le troupeau à la bergerie, deux heures après le début du traitement, on s'aperçoit que *certains* moutons avaient une tête bouffie. Tristes, portant la tête basse en extension sur l'encolure, ces animaux ont les oreilles gonflées et rouges, les joues tuméfiées et leurs yeux sont cachés par l'œdème des paupières. Fait curieux, les symptômes rétrocedent après un séjour à l'ombre de quelques heures.

Les moutons restèrent huit jours à la bergerie et n'ont plus présenté d'accidents bien que le traitement fut continué ; dans la suite ils furent mis aux champs sans aucun inconvénient. L'action de la lumière ne paraît pas douteuse, car les sujets les plus atteints furent ceux traités les premiers et qui, de ce fait, restèrent le plus longtemps exposés à l'action du soleil. Les symptômes ressemblent fort à ceux si caractéristiques du fagopyrisme, pourtant les animaux n'avaient consommé ni sarrasin, ni aucune des plantes connues comme photosensibilisantes. Il est donc hors de doute que les accidents observés sont *l'œuvre du médicament administré*. Il ne peut en effet être question d'une action toxique du produit à la dose de 5 grammes ; d'ailleurs les empoisonnements par l'extrait de fougère mâle n'ont pas cette symptomatologie et en particulier ne s'atténuent pas à l'ombre.

On doit donc conclure que l'*extrait de fougère mâle* contient *exceptionnellement ou normalement* quelque substance fluorescente capable de provoquer des accidents de photosensibilisation.

Ici encore il nous semble séduisant d'attribuer à la *chlorophylle*, ou à quelque dérivé, les accidents relatés.

L'extrait éthéré de fougère mâle, qui s'obtient en épuisant par l'éther la poudre de rhizome d'*Aspidium filix mas*, est une substance demi-fluide, *verdâtre*, de saveur nauséuse, à composition complexe ; cet extrait n'est vraiment actif que si le rhizome employé est frais ou assez récent pour que la couleur verte de son parenchyme n'ait pas fait place à une teinte cannelle : ce brunissement peut être le résultat de l'action des acides végétaux sur la chlorophylle qu'ils transforment en chlorophyllanes brun-jaune.

En outre les conditions favorisantes qui nous semblent nécessaires pour que la chlorophylle puisse exercer son action photosensibilisante sont réunies dans la distomatose : les malades présentent en effet des *troubles digestifs* et *hépatiques*. Le foie, lésé par les parasites qui l'envahissent, est plus ou moins profondément troublé dans son fonctionnement ; il se montre incapable d'utiliser la chlorophylle à l'édification de la molécule hémoglobique ou de l'éliminer sous forme de pigments biliaires ; aussi le pigment végétal peut-il traverser le filtre hépatique déficient, à moins que les perturbations digestives l'aient transformé en *porphyrine* également fluorescente.. Quel que soit le corps fluorescent, il gagne le milieu humoral et sensibilise l'organisme,

En accord avec l'hypothèse que nous avons émise, nous pensons que dans l'expression « certains animaux » de l'observation précédente sont compris seulement des animaux à robe claire ou dépigmentée qui présentent une infestation parasitaire importante. C'est évidemment une hypothèse mais qui nous paraît l'expression des faits cliniques et expérimentaux.

Cette étude clinique nous démontre *qu'il y a bien dans certaines plantes des substances sensibilisantes à la lumière* et qu'il existe chez les mammifères domestiques comme chez l'homme des maladies et accidents dus à une sensibilisation à la lumière. Toutefois on peut déceler des différences de détail dans ces manifestations d'origine photodynamique.

C'est ainsi que les affections humaines qui traduisent une sensibilité anormale à la lumière sont d'une grande complexité étiologique; on peut au contraire considérer en *pathologie vétérinaire* (en faisant abstraction des faits d'ordre expérimental) que ces maladies relèvent exclusivement d'une *sensibilisation exogène par voie digestive*.

Chez l'homme, les manifestations cutanées de la photosensibilisation, éruptions secondaires exceptées, se montrent sur toutes les surfaces tégumentaires exposées aux radiations lumineuses (visage, mains), *chez nos animaux*, de toutes les régions cutanées exposées à la lumière, *l'actinite de sensibilisation n'intéresse que les zones dépourvues de pigment* : cette topographie curieuse semble indiquer que le

pigment joue à l'égard des rayons solaires un rôle protecteur analogue à celui des vêtements de l'homme.

Enfin, si en médecine humaine les accidents de photosensibilisation ne relèvent le plus souvent que de la dermatologie, en pathologie vétérinaire le *tableau clinique est fréquemment dominé par les symptômes généraux* qui peuvent atteindre un degré extrême de gravité.

Cette étude clinique terminée, cherchons maintenant à embrasser d'un regard synthétique la sémilogie de la photosensibilisation chez les mammifères. Nous voyons qu'elle comporte en définitive trois sortes de manifestations, similaires en tous points à celles que provoquent les rayons ultra-violets.

Dans l'un et l'autre cas on peut observer :

Des *accidents locaux* : érythème, accompagné de prurit et d'œdème, souvent suivi de nécrose cutanée et apparaissant après une certaine période de latence ;

Des *accidents généraux* : troubles circulatoires (hypotension, tachycardie), digestifs et nerveux (excitation ou collapsus), analogues à ceux qui font suite aux brûlures et traumatismes étendus, et traduisent un dérèglement profond du système nerveux organo-végétatif ;

Des *accidents à distance* du siège de l'irradiation qui surviennent sous forme d'éruption quelques jours après l'érythème.

Les premiers symptômes surgissent *brusquement*, et dans les cas légers la guérison survient très rapidement après suppression de l'action de la lumière ;

les troubles, quoique se rapportant à la triade précédente, sont *très variables* ; si leur gravité paraît varier avec l'intensité et la fréquence de la lumière, il semble bien qu'il n'y ait aucune proportionnalité entre cette gravité et la durée d'irradiation, c'est-à-dire entre les effets et la dose, les accidents donnant l'impression de se déclancher à partir d'un *certain seuil* variable avec chaque sujet, ce qui paraît indiquer l'existence d'un facteur prédisposant individuel.

On a coutume de considérer la photosensibilisation en pathologie comme une *intoxication* provoquée par les radiations. Cette façon de voir ne nous semble pas en accord absolu avec les faits ; on conçoit en effet difficilement que l'action nocive du poison, élaboré sous l'influence de la lumière, cesse presque instantanément si l'on soustrait le malade aux rayons lumineux ; un poison met toujours un certain temps à s'éliminer.

Aussi ne pouvons-nous nous défendre de rapprocher ces accidents des manifestations, aujourd'hui bien connues, des *chocs colloïdal* ou *protéique*. Elles éclatent dès après l'introduction d'une minime quantité de protéine étrangère dans les humeurs ; très variables suivant les sujets, ces manifestations sont la conséquence d'un déséquilibre vago-sympathique plus ou moins intense ; après la crise l'organisme revient vite, au moins en apparence, à l'état normal, et l'on peut voir survenir, 8 ou 10 jours après, une éruption urticarienne. Enfin, dans les cas mortels, les lésions consistent uniquement en congestions et hémorragies des viscères de la cavité splanchnique.

Ces lésions sont identiques à celles que Gassul a pu expérimentalement déterminer par photosensibilisation chez la souris, et la clinique nous les révèle avant l'autopsie lorsque les malades présentent de l'hématurie.

Après ces considérations, et guidé par les savants travaux de M. A. Lumière, qui nous prouvent combien est étendu le domaine des choses, il ne nous paraît pas téméraire d'attribuer *les accidents de photosensibilisation à un CHOC PAR IRRADIATION dont le sensibilisateur est le facteur déclanchant et que favorise l'instabilité humorale créée par le fonctionnement défectueux de divers organes ou appareils.*

CHAPITRE IV

Etiologie et Pathogénie de la Photosensibilisation

L'étude des phénomènes de photosensibilisation montre que leur apparition exige la réunion dans un même organisme d'un certain nombre de conditions ; les accidents locaux ou généraux ne se produisent que si l'organisme est imprégné par une *substance sensibilisatrice* et se trouve en même temps exposé à une *lumière convenable*. En considérant les faits cliniques de photosensibilisation, nous voyons que des individus différents d'une même espèce, soumis à une même cause provoquée de photosensibilisation ne montrent pas une égale aptitude à contracter des actinites de sensibilisation ; que les accidents de photo-épidermite se localisent exclusivement aux régions dépigmentées chez les animaux, aux surfaces découvertes chez l'homme, ce qui semble indiquer un

rôle protecteur du pigment tégumentaire, analogue à celui des vêtements. De même il existe des sensibilisations spontanées survenant chez certains individus alors que des sujets normaux, vivant dans les mêmes conditions, restent absolument indemnes de tout accident.

Les faits de photosensibilisation qui s'observent chez l'homme et les animaux sont donc bien plus complexes que ceux qui se produisent chez les êtres simples ou en photographie; ceci ne doit pas nous étonner car chez des organismes aussi compliqués le *facteur terrain* intervient pour jouer un rôle primordial.

Il nous semble possible de schématiser le phénomène par l'équation :

$$\text{sensibilisateur} + \text{lumière} + \text{terrain} = \text{effet nocif.}$$

Au cours de cette étude nous nous appliquerons à préciser les conditions que doit réunir chacun de ces facteurs pour qu'il y ait sensibilisation. Nous sommes donc amenés à déterminer :

1° Quelle est la nature des substances qui jouissent de propriétés photodynamiques et dans quelle circonstances se manifestent ces propriétés ;

2° Parmi l'infinité des radiations qui baignent les êtres vivants, quelles sont celles que l'on doit incriminer dans la genèse de la photosensibilisation ;

3° Quelles peuvent être les conditions qui interviennent pour réaliser un terrain favorable à la sensibilisation et en particulier quel est le rôle du pigment tégumentaire.

1° Les substances sensibilisatrices

Des très nombreuses expériences sur la photosensibilisation effectuées par les auteurs, il résulte que pour être photosensibilisateur un corps doit en premier lieu *être fluorescent*.

Le chimiste Vogel, qui a réussi à sensibiliser la plaque photographique aux rayons verts et jaunes qu'elle n'enregistrait pas auparavant, a vu cette propriété nouvelle apparaître après immersion de la plaque dans une solution d'*éosine* fluorescente.

Raab, un quart de siècle plus tard, a mis en évidence des phénomènes analogues à cette sensibilisation optique, en biologie. Il expérimenta sur des infusoires avec diverses substances; s'étant assuré qu'il ne s'agit pas d'une transformation chimique du sensibilisateur en un produit toxique il constate que les solutions de morphine, strychnine tuent les micro-organismes avec la même rapidité, qu'ils soient ou non exposés à la lumière. Le sulfate de *quinine*, l'*éosine*, l'*acridine* et d'autres corps aussi tuent plus ou moins rapidement l'infusoire à la lumière du jour, tandis qu'il résiste dans l'obscurité. Or ces substances ont toutes les mêmes propriétés optiques : leurs solutions possèdent une forte fluorescence. Aussi lui paraît-il probable que dans ce phénomène la fluorescence est la propriété en cause. Depuis, toutes les études entreprises sur les êtres vivants, tant dans le règne animal que dans le règne végétal, ont confirmé que le phéno-

mène de sensibilisation à la lumière ne peut apparaître si l'on n'utilise pas comme sensibilisateur un corps doué de fluorescence

C'est dans ce sens que permettent de conclure les résultats expérimentaux que nous avons rapportés au début de ce travail, obtenus sur diverses bactéries par Hertel, Dreyer, Philibert et Risler, sur les protozoaires par Raab, Von Tappeiner, Ledoux-Lebard, Victor Henri ; sur les organismes supérieurs animaux et végétaux par Jacobson, Saccharoff et Sachs, Haussmann, Gassul, S. Rebello. Les substances qu'ils utilisaient avec succès : *éosine*, *érythrosine*, *acridine*, *fluorescéine*, *bleu et violet de méthyle*, *quinine*, *hématorporphyrine* sont en effet toutes fluorescentes.

Les faits cliniques de photosensibilisation viennent confirmer aussi cette hypothèse ; les accidents relatés par Prime en pathologie humaine, par Titze en pathologie vétérinaire, sont provoqués par l'éosine, les coups de soleil acridiniques reconnaissent les injections de *gonacrine* comme cause efficiente ; la maladie du millepertuis est due à la sensibilisation par le *rouge d'hypericum* qui possède une belle fluorescence rouge feu ; *l'extrait alcoolique de sarrasin*, *l'extrait éthéré de fougère mâle* qui se révèlent comme sensibilisateurs ne font pas exception à la règle.

Cette notion de fluorescence obligatoire est admise par presque tous les auteurs qui ont étudié les phénomènes de photosensibilisation.

Le Docteur Guillaume, dont on ne peut mettre en doute la compétence en la matière, nous dit : « Les substances qui s'avèrent sensibilisantes sont des subs-

tances qui apparaissent *fluorescentes* quand on examine leurs solutions *in vitro* en lumière réfléchie. »

Le Professeur Jausion, un autre spécialiste de la question, confirme cette opinion en définissant la sensibilisation à la lumière: « Cette sursensibilité... résultant de l'apparition dans l'organisme irradié de substances photodynamiques, de *corps fluorescents* qui, transformateurs d'énergie, imposent de ce fait aux tissus un traumatisme supplémentaire. »

Le Docteur-Vétérinaire Richert, dans sa thèse sur les Pellagres animales; Risler et Iscovesco, dans diverses communications, partagent également cette manière de voir à laquelle le Docteur Azam se range également.

Guillaume ajoute ailleurs: « Ce caractère fluorescent des substances sensibilisantes n'a rien qui doive nous étonner car fluorescence et sensibilisation sont deux processus généraux qui peuvent être deux aspects différents (*in vivo* et *in vitro*) d'un même phénomène d'absorption forcée des radiations lumineuses. » La fluorescence lui apparaît, en effet, comme un phénomène de transformation à vide de l'énergie lumineuse absorbée par des substances qui ne peuvent être modifiées par cette énergie: les radiations absorbées sont restituées sous forme de radiations de plus grande longueur d'onde. Dans la sensibilisation, au contraire, l'énergie absorbée par les cellules vivantes est utilisée pour provoquer des transformations biochimiques de ces cellules.

Il ne peut en être ainsi que si le colorant qui assure l'absorption des radiations lumineuses ne se trans-

forme pas lui-même sous l'action de l'énergie absorbée : il est bien évident, en effet, que si la transformation du colorant utilise toute l'énergie fournie par les radiations absorbées, il n'y a aucune raison pour que la cellule imprégnée subisse une action bio-chimique. Or nous venons de voir que la fluorescence est la propriété de substances qui ne se laissent pas ou peu modifier et qui restituent l'énergie lumineuse qu'elles ont absorbée, soit en fluorescence, soit en modifications bio-chimiques des corps qu'elles imprègnent. Cette conception permet de comprendre pourquoi toutes les substances capables d'absorber la lumière ne sont pas sensibilisatrices.

A cette notion de fluorescence obligatoire, il convient toutefois d'apporter une importante restriction. Dans d'intéressants travaux, Dognon a montré tout récemment que, pour être doué d'une forte fluorescence dans ses solutions, un corps ne possède pas pour cela un pouvoir photodynamique très considérable ; la *fluorescéine* qui possède des propriétés fluorescentes remarquables ne se révèle que faiblement sensibilisante, tandis que le *rose bengale* dont la fluorescence est beaucoup plus discrète apparaît comme un agent puissant de sensibilisation. Ces constatations confirment les données fournies par Joldbauer et Tappeiner, Saccharoff et Sachs dans leurs expériences sur les protistes et sur les globules sanguins. Il n'existe donc aucun parallélisme entre les propriétés fluorescentes des colorants et leur pouvoir photosensibilisant. Ce fait paradoxal, au moins apparemment, n'infirme pas cependant le principe qui fait de

la fluorescence le substratum de la sensibilisation à la lumière.

Si toutes les substances sensibilisatrices sont douées de propriétés fluorescentes, faut-il admettre, inversement, que toutes les substances fluorescentes sont éventuellement sensibilisatrices ? Si cela était, en raison du nombre considérable de substances fluorescentes rencontrées dans l'économie ou susceptibles d'y être introduites accidentellement ou dans un but thérapeutique ou alimentaire, on devrait conclure que les risques de sensibilisation à la lumière sont pour l'homme et les animaux de tous les instants ; et pourtant les accidents de photosensibilisation sont d'une rareté relative.

Cette apparente contradiction s'explique, car à la condition physique de fluorescence s'ajoute une condition biologique relative à l'assimilation du catalyseur. De ce fait, sont éliminées bon nombre de substances que leurs propriétés optiques indiquaient comme sensibilisateurs éventuels.

Une substance fluorescente n'est sensibilisante que si elle est introduite au contact intime du protoplasma cellulaire ; telle est la conclusion qu'il faut tirer des expériences réalisées par nombre de chercheurs.

Von Tappeiner place des Paramécies dans un tube d'eau ordinaire qu'il immerge dans un cristallisoir rempli d'une solution fluorescente. Après plusieurs jours d'irradiation il observe que les infusoires n'ont subi aucune action nocive bien que soumis à une lumière fluorescente.

V. Henri, en 1912, dans les expériences que nous avons rapportées ailleurs a mis en lumière un fait très intéressant : sous le contrôle de l'ultra-microscope, il a noté que les microorganismes absorbent des particules de sélénium de la solution colloïdale dans leurs vacuoles, et que seuls étaient détruits par la lumière les animalcules qui avaient ainsi incorporé le sensibilisateur à leurs tissus.

De même en ce qui concerne l'homme, Guillaume a montré que l'actinite de sensibilisation localisée aux téguments ne survient que si le photocatalyseur est introduit au contact des cellules du corps muqueux de Malpighi soit par une imprégnation directe après décapage, soit par pénétration dans le milieu humoral.

Après décapage de la couche cornée de l'épiderme en certains points du tégument, il fait pénétrer dans le corps muqueux un peu d'une solution de gonacrine, et après une attente d'une heure, il soumet les régions préparées à l'action des radiations lumineuses solaires ou artificielles. Il a constaté que les parties imprégnées directement par des colorants et soumises à l'action de la lumière étaient le siège d'une actinite très franche et cela après un temps d'exposition assez court ; alors que les zones non décapées ne présentaient aucune réaction d'actinite qu'elles fussent colorées ou non. Aussi a-t-il pu conclure que « seule l'imprégnation du corps muqueux de Malpighi par le sensibilisateur assure la photosensibilisation.

Il s'en faut que toute substance fluorescente introduite par voie digestive arrive nécessairement et régulièrement à imprégner les cellules du corps malpighien

de la peau ; la nature semble avoir accumulé les barrières au cours de ce long trajet fonctionnel entre la cavité buccale et les téguments ; la substance sensibilisatrice peut être altérée, absorbée ou détruite sous diverses influences. Après avoir cheminé dans le canal alimentaire, le corps fluorescent, s'il a réussi à supporter sans grand dommage l'action chimique des sucs digestifs, doit franchir la barrière épithéliale de l'intestin, puis traverser sans atteinte le redoutable filtre hépatique ; enfin arrivé dans le milieu humoral, il lui faut encore déjouer les embûches nombreuses dressées sur son passage avant qu'il puisse venir se fixer sur la peau.

Dans d'autres cas, le photosensibilisateur peut échapper purement et simplement à toute absorption restant inclus dans les cellules végétales dont l'enveloppe cellulosique est restée intacte ; il traverse ainsi tout le tube digestif impunément pour être éliminé sans avoir déterminé aucun trouble. Tout ceci nous explique pourquoi la *chlorophylle* sensibilise relativement peu les animaux et l'homme qui pourtant en absorbent des quantités considérables dans les végétaux les plus divers. Sans doute n'est-elle pas ou peu absorbée, ou n'arrive-t-elle pas à forcer la barrière hépatique, car injectée par voie sous-cutanée ou endoveineuse aux animaux de laboratoire elle se conduit comme un photocatalyseur extrêmement actif.

Cette constatation nous permettra de donner une explication, hypothétique il est vrai, des troubles de photosensibilisation qui surviennent chez les animaux

après ingestion de fourrages artificiels ou administration d'extrait éthéré de fougère mâle.

Nombreuses sont donc les circonstances qui doivent être réunies pour qu'un corps fluorescent arrive à se fixer sur la peau et à sensibiliser l'organisme, aussi comprend-on que les accidents de sensibilisation exogène digestive ne soient pas plus fréquents, bien que nombreux soient les corps fluorescents introduits dans l'organisme sous forme alimentaire ou médicamenteuse.

2° Les radiations actives

Les faits de photosensibilisation et les maladies qui sont la conséquence de cet état anormal de sensibilité à la lumière étaient, jusqu'à ces dernières années, interprétés comme le résultat d'une sensibilité toute particulière aux radiations ultra-violettes: on admettait que la présence du photocatalyseur augmentait l'action des radiations habituellement actives, en l'espèce les U. V. L'analyse attentive des accidents symptomatiques de la photosensibilisation montre, en effet, qu'ils se présentent dans leur ensemble avec des caractères cliniques analogues, sinon identiques, à ceux des accidents causés par les rayons actiniques.

Pourtant ce n'est pas les U. V. qu'on doit incriminer. C'est ce que prouve l'analyse des résultats expérimentaux, c'est ce qu'indique l'étude serrée des faits.

cliniques, c'est ce qu'a démontré le premier le Docteur Guillaume dans de remarquables expériences.

L'emploi des sensibilisateurs en photographie a, nous l'avons vu, pour effet de sensibiliser les plaques, non aux U. V., pour lesquels l'émulsion a une sensibilité maxima, mais d'abaisser le seuil de la sensibilité de l'émulsion *pour d'autres radiations de plus grandes longueurs d'onde* qui ne l'impressionnaient pas auparavant.

En est-il de même en biologie? Les expériences de Dreyer le font présumer: des infusoires du genre *Nassula* sensibilisés par *l'érythrosine* sont exposés à un rayonnement d'arc filtré; ils sont tués en 10 secondes, aussi bien par tout le rayonnement traversant le quartz que par celui que laisse passer le verre ou une solution de bichromate de potassium. Or non sensibilisés, il faut dans les mêmes conditions 100 secondes, 9 et 10 minutes pour les détruire. Donc sous l'effet de l'érythrosine, les infusoires sont tués par les *rayons verts et jaunes* pour lesquels leur sensibilité s'est accrue plus de 600 fois.

Les constatations faites par Hertel sur des bactéries sont plus suggestives encore: certaines bactéries ne sont pas modifiées après une demi-heure d'exposition aux radiations du spectre visible; si l'on ajoute de l'*éosine* à leur milieu de culture, elles sont détruites en 70 à 90 secondes, et seules les radiations *dont la longueur d'onde est voisine de 5.180 Å. se montrent actives*. Or l'étude spectroscopique des solutions d'*éosine* indique justement que cette substance absorbe électivement une grande partie du vert et du bleu,

c'est-à-dire les rayons situés entre 4.500 et 5.300 Å environ. Ceci nous montre clairement que le pouvoir photodynamique de l'éosine est sélectif et correspond uniquement aux radiations du visible absorbées par ce colorant.

Ce que nous savons de l'absorption des radiations par la peau permet de penser a priori que les substances sensibilisatrices ne peuvent intensifier l'absorption et par suite l'action des rayons ultra-violets, puisqu'ils sont déjà totalement absorbés par de très minces couches d'épiderme.

Il apparaît donc comme très vraisemblable de supposer que les accidents observés après exposition à une lumière pauvre en rayons actiniques sont dûs, non aux U. V., mais à des rayons de plus grandes longueurs d'onde, qui varient d'ailleurs avec le sensibilisateur.

Guillaume a vérifié cette hypothèse d'éclatante façon, et la curieuse observation clinique de Rathery et J. Marie prend la valeur d'une démonstration expérimentale.

Dans un hôpital de Paris, une jeune malade reçoit, plusieurs jours de suite, des injections intraveineuses de *trypaflavine*, composé fluorescent de l'acridine. Quelques jours plus tard, elle présente un érythème intense, exclusivement limité à l'hémiface gauche avec œdème et bouffissure de la paupière. Or cette malade était couchée dans un lit disposé de telle façon que son côté gauche se trouvait en pleine lumière, tandis que le reste de son corps était dans l'ombre. La luminosité de la salle n'influença nulle-

ment les autres malades ; on se trouvait *en hiver* d'ailleurs et les rayons obliques d'un soleil bien pâle ne pouvaient guère renfermer d'ultra-violets après filtration par le brouillard. En tous cas s'il en restait, la barrière vitrée des fenêtres ne les eut pas laissé passer.

Comme le font justement remarquer les auteurs, il s'agit bien d'une actinite qui a évolué en l'absence de tout rayon actinique.

Une observation analogue a été publiée par le Professeur Carnot et E. Terris : il s'agissait d'une femme dont le syndrome de sensibilisation cutanée s'accompagnait de myasthénie ; le traitement par la résorcine s'est montré efficace. Saidman a publié en 1926 avec d'autres auteurs, un cas d'urticaire solaire de cause inconnue. Il a pu constater que l'érythème avec prurit suivi d'œdème se reproduisait sous l'action de l'arc électrique, même à travers le verre, et que les radiations responsables s'étendent de 40 à 55 μ environ.

Ces observations indiquent assez que les U. V. ne sont pas la cause de l'actinite de sensibilisation. Toutefois il convient de se demander quel est leur comportement lorsqu'ils sont contenus dans la lumière incidente comme il arrive le plus souvent en pathologie vétérinaire où les accidents se manifestent chez des animaux entretenus au grand air. Dans ces conditions, les radiations courtes interviennent pour leur propre compte et viennent ajouter leurs effets biochimiques à ceux qui résultent de l'absorption des radiations rendues actives par le sensibilisateur ; en

définitive, l'actinite de sensibilisation apparaît comme due à la *sommation des effets normaux de l'U. V. et des effets occasionnels de radiations habituellement sans action.*

Le Docteur Guillaume a démontré expérimentalement que la photoépidermite de sensibilisation résulte chez l'homme de la transformation d'énergie de *radiations du spectre visible* normalement transgressantes et inactives, mais qui, sous l'influence du sensibilisateur, sont absorbées par l'épiderme muqueux.

Il utilise une source lumineuse artificielle qu'il prive de ses radiations infra-rouges au moyen d'un écran d'eau et dont il absorbe les rayons ultra-violets avec des lames de verre dense.

Après décapage d'une surface cutanée qu'il imprègne d'un colorant fluorescent, il fait agir la source lumineuse. La réaction évidente d'actinite obtenue indique clairement que les radiations en cause appartiennent à la lumière visible.

L'auteur est parvenu à préciser quel est le faisceau chromatique coupable. Exposant la surface décapée et sensibilisée à l'action de lumières presque mono chromatiques, il constate l'apparition d'un érythème en employant des radiations jaunes et rouges sur les parties imprégnées de violet de méthyle. Sur les régions sensibilisées par l'érythosine ou l'éosine, le même résultat est obtenu avec une lumière bleue et verte, tandis que la lumière violette se montre seule active lorsque le sensibilisateur est la gonacrine. Or, fait curieux, le jaune et le rouge d'une part, le bleu et le vert, le violet d'autre part, correspondent respec-

tivement aux bandes d'absorption spectroscopiques du violet de métyle, de l'érythrosine et de l'éosine et enfin de la gonacrine. Ainsi les radiations lumineuses qui provoquent l'apparition des lésions cutanées sont précisément celles qu'absorbe la solution aqueuse du colorant utilisé comme sensibilisateur: *la substance photodynamique n'agit qu'en assurant l'absorption par l'épiderme muqueux, qu'elle imprègne, de radiations normalement transgressantes.*

Ces conclusions sont en harmonie parfaite avec les résultats obtenus en photographie et en biologie. Par voie de conséquence, il est permis de penser que l'on rendra inoffensive une lumière, aussi complexe soit-elle, si l'on prend soin de la priver des rayons absorbés par le catalyseur. C'est ce que vérifient la clinique et l'expérimentation.

Raab plonge une culture d'infusoires en milieu éosiné dans un deuxième récipient contenant une solution du même colorant; après irradiation prolongée, les protozoaires quoique sensibilisés ne sont pas influencés: les rayons verts, qui seuls pourraient avoir une action nocive, ont été absorbés par la solution extérieure qui agit comme écran protecteur.

Instruits par une longue expérience, les Arabes mettent leurs troupeaux à l'abri des néfastes effets du Hamra, en badigeonnant l'épiderme dépigmenté de leurs animaux avec une macération de henné. « Par la teinte rouge communiquée à l'épiderme, elle le protège efficacement contre les rayons nocifs », nous dit Ray, qui dès 1914 songeait à faire intervenir les radiations du visible dans le déterminisme de l'affec-

tion. Marceron a pu constater que la peau humaine badigeonnée d'une solution de gonacrine ne contracte pas d'actinite sous l'action de la lumière para-ultra-violette, bien mieux les zones cutanées ainsi traitées chez des sujets sensibilisés par voie endoveineuse sont protégées contre la photosensibilisation.

Guillaume, au contraire, enduisant une zone cutanée normale de pommade à la gonacrine, a vu survenir une actinite intense après exposition à la lumière. Il explique ces résultats apparemment paradoxaux : l'épiderme corné laisse pénétrer les corps gras qui portent le sensibilisateur au contact des couches profondes, il y a sensibilisation ; au contraire, il se révèle rigoureusement imperméable aux solutions aqueuses des colorants, tout au plus est-il superficiellement imprégné ; il agit à la façon d'un écran interposé entre les cellules vraiment vivantes et la source lumineuse et absorbe sélectivement les radiations nocives qu'il restitue sous forme de radiations plus longues. Une même substance, sensibilisante si elle imprègne des cellules vivantes, se montre protectrice lorsqu'on l'interpose entre ces cellules et la source lumineuse.

Richert, avec d'autres auteurs, a émis l'hypothèse que les radiations responsables des phénomènes de sensibilisation chez les animaux sont des *infra-rouges*. Cette opinion nous paraît inexacte, car les sensibilisateurs actuellement déterminés montrent à l'examen spectroscopique des bandes d'absorption au niveau de la partie visible du spectre. D'ailleurs les travaux de Guillaume prouvent de façon péremptoire que l'on ne doit incriminer ni les ultra-violets, ni les infra-

rouges, mais bien les radiations du visible variables suivant le sensibilisateur. Et ces résultats, qu'elle pouvait nous faire prévoir, sont en accord avec la grande *loi d'absorption photochimique* annoncée par Grotthus en 1818: « Ce sont les rayons absorbés par une substance qui produisent les actions chimiques sur cette substance. »

3° Mode d'action des radiations lumineuses

Nous avons vu au cours de cette étude que la lumière ne transforme pas la substance sensibilisante en un produit plus toxique et que la lumière fluorescente n'est pas nocive en elle-même; la substance photodynamique n'agit qu'en assurant l'absorption par les téguments de radiations visibles, ordinairement inactives parce que transgressantes. Ces radiations absorbées sont transformées en un autre mode d'énergie, dont l'action entraîne la production de modifications cellulaires profondes qui ont pour aboutissant ultime la mort de la cellule. L'histologie nous révèle ces modifications: tandis que l'épiderme corné est apparemment intact, l'épiderme muqueux présente des lésions importantes dans ses diverses couches qui indiquent assez que c'est à ce niveau que se produit la transformation énergétique maxima, résultats en accord avec l'expérimentation; enfin plus profondément il existe des lésions vasculaires et périvasculaires. Mais la constatation des lésions n'en explique

pas la genèse; comment agit la nouvelle variété d'énergie issue des rayons lumineux? Est-ce une action électrique? un effet réducteur? Nous l'ignorons et en sommes réduit à construire des hypothèses sur le terrain de la physico-chimie cellulaire. Suivant les conceptions modernes du Professeur Masson et de M. A. Lumière, la matière vivante comporte deux éléments :

1° des agrégats compacts de molécules albuminoïdes, à constitution complexe et variée, d'autant plus fragiles qu'elles sont plus complexes, et en perpétuel écroulement grâce à cette complexité même; ces sortes de noyaux granulaires sont porteurs d'une charge électrique et entourés d'une couche périgranulaire dont l'électrisation est de signe contraire; ces systèmes élémentaires composent les *micelles colloïdales*;

2° de l'eau chargée de substances albuminoïdes, de lipoïdes, de composés ternaires, colloïdes ou non et de sels, dans laquelle les micelles sont en suspension. Les molécules de ce *liquide intermicellaire* se trouvent en perpétuelle agitation entraînant les micelles dans un mouvement brownien irrégulier: les micelles sont précipitées les unes contre les autres, mais les charges électriques périgranulaires, toutes de même signe, les empêchent de se rassembler.

A l'état normal, les colloïdes sont en équilibre, sans doute cet équilibre est instable, et à tout moment des sollicitations venues du dehors qui sont la conséquence des échanges nutritifs, de l'édification ou de la désintégration des matériaux cellulaires, tendent à le rompre plus ou moins brusquement. C'est ce qui

se produit à l'état pathologique : les micelles grossissent, les masses granulaires s'agglutinent en amas immobiles, l'état colloïdal est totalement détruit : il y a floculation. Les floculats qui en résultent dérèglent les fonctions du système nerveux organo-végétatif, troublent les fonctions des cellules en altérant l'architecture colloïdale des éléments où se déroulent les phénomènes essentiels de la vie, et sont responsables des accidents pathologiques.

Nous croyons que les troubles locaux et généraux dûs à la photosensibilisation résultent principalement de mélanges colloïdaux réalisés à la faveur des *perturbations vaso-motrices* et des *modifications des protéines tissulaires et humorales* provoquées par l'irradiation lumineuse.

Les rayons lumineux visibles traversent l'épiderme corné, atteignent l'épiderme muqueux sensibilisé qui les absorbe électivement dans ses assises successives ; la transformation d'énergie subordonnée à cette absorption provoque la désintégration des colloïdes cellulaires, peut-être en provoquant l'émission d'électrons et en déchargeant ainsi la couche périgranulaire des micelles. Les floculats nés des altérations cellulaires sont entraînés par les liquides interstitiels des espaces lacunaires et amenés aux vaisseaux capillaires sur lesquels ils agissent en déterminant des modifications fonctionnelles et anatomiques. La vasodilatation provoquée, les lésions vasculaires entraînent des modifications de la circulation locale et des échanges qui se produisent au travers des capillaires ; sans produire de véritables embolies, les précipités pro-

téiques apportent cependant une gêne suffisante à la circulation pour troubler les phénomènes de nutrition cutanée. Ainsi s'expliquerait la pathogénie des lésions locales de photoépidermite de sensibilisation..

Mais, dira-t-on, comment comprendre l'apparition des *symptômes généraux*, qui évoluent soudainement et donnent lieu parfois au tableau dramatique de l'apoplexie lumineuse ? Il convient de remarquer que les molécules protéiques complexes agglutinées par la floculation constituent pour l'organisme de véritables albumines étrangères; aussi l'irruption de ces substances hétérogènes dans l'arbre vasculaire les fait réagir sur le plasma circulant, et l'on assiste aux troubles violents dûs à la *floculation humorale*; l'irritation des terminaisons nerveuses endovasculaires détermine le profond déséquilibre vago-sympathique qui se traduit par les troubles généraux observés.

Cette conception anaphylactique de la photosensibilisation nous explique la *variabilité* des manifestations suivant les individus. La vitesse avec laquelle les colloïdes tissulaire passent dans le torrent circulatoire, leur nature même, l'instabilité humorale plus ou moins grande conditionnent les modalités des troubles observés, qui dépendent aussi de la sensibilité du système nerveux autonome et de la réceptivité des divers organes. La floculation brusque donne lieu à une crise d'une violence extrême alors que la maturation colloïdale progressive se manifeste par des troubles beaucoup plus atténués. Cette façon de voir s'accorde avec l'allure des manifestations, la soudaineté de leur apparition, leur variabilité; elle

permet de concevoir la *disparition rapide* des symptômes et le retour à la santé lorsque cesse l'exposition à la lumière : la défense leucocytaire s'emploie à englober rapidement les floculats et à les désintégrer rapidement, ce qui les rend inactifs.

Quant aux *accidents locaux tardifs*, ils sont le résultat d'une maturation colloïdale lente, il n'y a plus de choc brusque, le dérèglement sympathique affecte une forme moins brutale donnant lieu à des dermatoses dues à la gêne circulatoire locale par les précipitations colloïdales.

A l'appui de cette hypothèse pathogénique, nous ferons remarquer que les radiations lumineuses sont susceptibles d'agir *chimiquement* sur les protéines. G. Yung a montré que les albumines du sérum et de l'œuf subissent sous l'influence de la lumière des modifications qui consistent en une floculation, une précipitation des particules dénaturées avec accroissement de la viscosité, la vitesse de réaction étant accrue avec les acides et les alcalis. C'est dans le même sens que nous permet de conclure cette expérience de Nathan et Sack : En injectant des extraits de peau obtenus avec les téguments irradiés du cobaye, ils déterminent une réaction inflammatoire locale, tandis que l'injection d'extraits de peau non irradiée reste sans effets inflammatoires. Il est logique de penser que l'introduction de substances fluorescentes dans l'économie exagérera les réactions chimiques que peuvent provoquer les radiations lumineuses.

En résumé, l'allure des accidents de photosensibi-

lisation, leur variété, nous porte à croire qu'ils appartiennent à *l'anaphylaxie*, domaine dont le Professeur Widal et M. Aug. Lumière ont montré la vaste étendue.

4° Le terrain organique

L'observation clinique montre chez l'homme comme chez les animaux que l'ingestion de substances sensibilisantes ne suffit point pour que des troubles photo-réactionnels évoluent à la lumière. On voit en effet que parmi tous les êtres soumis aux mêmes circonstances extérieures (alimentation, exposition aux rayons lumineux), certains seulement présentent des manifestations de photosensibilisation tandis que les autres restent indemnes, et ces derniers sont précisément ceux qui possèdent une pigmentation abondante. De plus, il est facile de constater que, si le nombre des plantes ou des substances éventuellement sensibilisatrices, qui entrent dans l'alimentation de l'homme ou des animaux, est considérable, les accidents de photosensibilisation sont dans l'ensemble assez rares. Enfin il est des faits qui indiquent l'apparition d'un état de photosensibilité en coïncidence avec l'évolution d'un état morbide sans qu'il y ait eu modification du régime alimentaire.

Ce faisceau de constatations nous conduit donc à admettre que si la sensibilisation constitue un *facteur déterminant* dans ces états de photosensibilisation

digestive, les conditions de terrain jouent le rôle d'un *facteur prédisposant* à l'éclosion des troubles photo-réactionnels. Aussi allons-nous étudier le rôle du pigment tégumentaire et les conditions organiques qui créent ces prédispositions individuelles.

a) Le pigment

C'est aux pigments tégumentaires que sont dues les colorations extérieures des animaux, c'est leur absence qui détermine l'albinisme. Chez les mammifères le pigment siège de préférence au niveau de l'épiderme, on en rencontre également dans le derme chez l'homme au niveau de la tache mongolique. Les pigments se développent aussi dans les phanères (poils, plumes), qui sont des différenciations du tégument, et ce sont ces poils abondants qui contribuent surtout à donner l'apparence extérieure de nos animaux. Il est d'ailleurs curieux de noter que tel cheval qui nous paraît de robe blanche a sa peau nettement pigmentée en noir, tandis que tel autre de pelage apparemment foncé, rouan par exemple, montre un épiderme où il n'est pas trace de pigmentation. Il importe de connaître ces faits en apparence insignifiants, leur ignorance pouvant conduire à une fausse interprétation de phénomènes de sensibilisation à la lumière. Dans le premier cas l'animal apparemment dépigmenté n'aura pourtant rien à craindre du rayonnement solaire, tandis que dans le second il pourra fort bien avoir à en souffrir à raison de la diffusion du pigment dans les phanères.

Ce pigment est constitué par des grains de *mélanine*, substance amino-acide que beaucoup d'auteurs considèrent comme le produit terminal d'un métabolisme cellulaire, produit insoluble que le cytoplasma a tendance à éliminer en maintenant constante sa propre composition. Il est généralement admis aujourd'hui que la mélanogenèse est un processus fermentatif : en présence d'oxygène libre une *oxydase* agit sur un accepteur pour le transformer en mélanine dans certaines conditions de température et d'alcalinité du milieu. Dans le plus grand nombre de cas c'est une tyrosinase qui agit sur des composés formés au cours de la désintégration des matières protéiques (*tyrosine* par exemple).

S'il est séduisant de considérer la mélanine comme un produit de déchet du métabolisme des albumines, cette conception ne s'oppose pas à un rôle *protecteur possible* du pigment, que la si curieuse topographie des lésions cutanées de photosensibilisation nous conduit à admettre.

L'exposition prolongée au soleil aboutit à la pigmentation des régions exposées, tandis qu'on voit chez les mineurs la peau et les cheveux se décolorer à la longue. Chacun a pu constater aussi, qu'à la suite d'un coup de soleil, la zone traumatisée par les rayons actiniques desquame abondamment et se pigmente; la région ainsi pigmentée, tant que persiste la coloration, se trouve hors d'atteinte des radiations nocives. Finsen a démontré expérimentalement ce rôle protecteur de l'écran pigmentaire, il a constaté que la mélanine absorbe les radiations lumineuses et

utilise leur énergie en la transformant en énergie chimique.

La pigmentation nous apparaît comme une réaction de défense de l'organisme vivant à l'égard des agents du milieu extérieur, comme un phénomène d'adaptation au milieu ; ainsi s'est produite, sous l'influence du rayonnement intense du soleil tropical, la pigmentation des nègres que le temps a accentuée et que l'hérédité a fixée. Cette interprétation est particulièrement séduisante et satisfait l'esprit par sa simplicité même, et la nature prévoyante semble avoir dispensé ce mode de protection à raison de l'intensité des radiations solaires.

Ce sont les animaux des tropiques et des pays chauds, soumis à un ardent soleil, qui présentent les couleurs les plus riches et les plus variées, tandis que, le plus souvent, ceux des régions arctiques ou des pays froids, qui n'ont guère à redouter les atteintes du soleil, ont une livrée d'un blanc éclatant. Il est à remarquer aussi que chez les animaux de robe tachetée la partie la plus foncée du pelage est en règle générale la face dorsale, la plus exposée aux rayons solaires, tandis que le ventre est blanc. De même les nègres supportent sans inconvénient les rayons brûlants des tropiques, car selon l'expression imagée de Manson « il marchent à l'ombre de leur peau » dont l'épiderme est abondamment chargé de mélanine. En général, les animaux des profondeurs abyssales : crustacés, mollusques, sont incolores, comme les animaux cavernicoles, car ils ne reçoivent point la

lumière du jour. La jeune sole, d'abord transparente pendant la vie pélagique, se colore avec la vie sédentaire et seule se pigmente sa face supérieure qui reçoit les rayons lumineux. Ce phénomène d'adaptation chromogène se montre particulièrement remarquable chez les plantes.

D'après Gaiduko, l'exposition prolongée à la lumière de plantes à feuilles colorées amène des changements prévus par la théorie des couleurs complémentaires. Ainsi les plantes exposées pendant deux mois à la lumière rouge deviennent vertes, tandis qu'elles prennent une couleur rouge à la lumière verte. C'est à un processus analogue qu'il faut rapporter l'influence exercée par la profondeur sur la couleur des algues : aux algues vertes de surface succèdent des algues brunes, puis au-dessous on ne rencontre plus que des algues rouges. Les radiations lumineuses sont en effet successivement, progressivement absorbées et transformées dans l'ordre croissant de leur réfrangibilité au fur et à mesure que l'on descend davantage dans le milieu aquatique.

Il apparaît donc que les organismes vivants règlent leur réceptivité lumineuse à l'aide du pigment tégumentaire. Le rôle protecteur de ce pigment à l'égard de la lumière visible est particulièrement mis en évidence par les faits cliniques de photosensibilisation. On voit en effet les manifestations cutanées photo réactionnelles se localiser exclusivement aux zones dépourvues de pigment dont elles épousent étroitement la topographie sans que les régions pigmentées soient intéressées. Comment expliquer ce rôle de

défense du pigment disséminé dans les assises profondes de l'épiderme ? Faut-il admettre, comme Rollier, que la mélanine absorbe les rayons lumineux et transforme l'énergie radiante en chaleur utilisable par l'organisme, les grains pigmentaires constituant autant de petits centres thermiques ? Cela nous paraît vraisemblable. Mais pourquoi le photocatalyseur n'a-t-il aucune action en présence du pigment ? Le sensibilisateur, nous l'avons vu, assure l'absorption de radiations normalement transgressantes ; or il ne peut être question d'augmenter la capacité d'absorption du corps noir constitué par le pigment : il agit déjà normalement comme un *corps absorbant total* qui transforme l'énergie qu'il reçoit.

S'il n'était pas expliqué, le moyen de protection constitué par la pigmentation est depuis longtemps connu : les Arabes, comme les anciens hippiâtres, attachaient à la coloration du poil une grosse importance, et pour eux il n'était d'excellents chevaux que de robe foncée sans marques blanches.

Toutefois, le rôle protecteur exercé par la pigmentation est encore fort discuté. Dans une étude qu'il consacre « à l'influence de certains agents sur les animaux à poil diversement colorés », Verheyen écrit : « Les faits que nous venons de rapporter démontrent une corrélation entre certaines maladies des animaux blancs et des causes déterminées... le poil clair est-il l'indice d'une constitution plus faible comme le supposaient les Anciens, ou bien les impondérables exercent-ils sur ce poil une action différente de celle qu'ils produisent sur les téguments colorés?..

Il semble que la présence ou l'absence de pigment change complètement les sympathies existant entre les organes internes et l'enveloppe tégumentaire... L'influence spéciale, en vertu de laquelle une cause déterminée agit plutôt sur les parties couvertes d'un pelage blanc que sur celles qui portent un poil coloré, constitue un problème dont la solution est encore impénétrable. »

Depuis 1849, l'explication de ce phénomène a pu être donnée, pourtant tous les auteurs ne reconnaissent pas ce rôle protecteur du pigment. Guillaume admet « que les anomalies pigmentaires (albinisme total ou partiel, ladre) témoignent, comme l'enseigne l'expérience du laboratoire, d'une moindre résistance générale aux intoxications, c'est-à-dire probablement d'une atteinte congénitale du système de défense antitoxique ». Pour cet auteur le pigment n'intervient pas comme un moyen de défense, mais à titre de témoin dont l'absence indique chez un organisme une faiblesse constitutionnelle : « L'état d'albinisme n'intervient pas par suite de l'absence de protection pigmentaire actinique, mais parce que l'albinisme traduit un *état constitutionnel de moindre résistance*. »

Conception séduisante certes, mais que ne confirme nullement les constatations faites par les cliniciens vétérinaires. Si elle nous permet bien de comprendre pourquoi un albinos, un animal totalement dépigmenté se montre d'une aptitude extrême à contracter une photoépidermite de sensibilisation, pourquoi un animal entièrement pigmenté ne réagit pas à la lumière, cette théorie ne nous explique pas la

topographie si spéciale des lésions photoréactionnelles chez les animaux de robe tachetée. Car, si l'albinisme traduit vraiment un état de moindre résistance de l'organisme, seuls devront réagir aux atteintes des rayons lumineux les sujets chez lesquels cette déficience organique est suffisamment accusée, c'est-à-dire les animaux totalement blancs ou ne possédant que quelques rares taches pigmentaires. Et pourtant ne voit-on pas tel animal porteur d'une petite tache blanche contracter un coup de soleil à ce niveau ? Il est bien difficile de concevoir que cet état constitutionnel localise la moindre résistance aux régions dépourvues de pigment quand les régions adjacentes colorées possèdent une résistance normale. Si vraiment le pigment est dénué de tout pouvoir protecteur, l'organisme en son absence étant d'une débilité congénitale excessive, il est évident que le tégument dans sa totalité doit supporter les conséquences de cette anomalie. Au contraire, si le tégument contient du pigment en quantité suffisante pour que l'on puisse penser que la résistance organique est normale, on ne devra nulle part observer de lésion d'épidermite solaire.

En présence des faits cliniques nous nous croyons autorisé à conclure au *rôle protecteur de la pigmentation épidermique vis-à-vis des radiations lumineuses visibles pathogènes pour l'organisme sensibilisé.*

b) *Les prédispositions individuelles*

L'étude des faits cliniques de photosensibilisation nous a montré que les facteurs physiques n'interviennent pas seuls et nous avons été conduit à admettre l'existence de causes prédisposant à l'éclosion de ces accidents. Efforçons-nous de les déterminer..

La clinique vétérinaire, comme la clinique humaine, nous permet de constater que les accidents de sensibilisation d'origine alimentaire ou médicamenteuse se manifestent chez quelques-uns seulement des nombreux individus qui sont soumis à la même alimentation contenant des substances sensibilisantes (les individus que leur pigment protège totalement étant mis à part) et fait plus important les seuls individus sensibilisés par ce régime ne peuvent en général être considérés comme des individus normaux. Ces sujets, avant de recevoir des aliments ou médicaments nocifs, présentaient des troubles *digestifs* ou *hépatiques* ou des lésions humorales. Chez l'homme on voit la pellagre maïdique sévir parmi des populations qui vivent dans un profond état de misère sociale, alimentaire et corporelle; chez les animaux, les sujets atteints de trifoliose ou de fagopyrisme présentaient des coliques, du ballonnement fréquent ou étaient d'un entretien difficile, leur tube digestif et leur foie abritaient déjà de nombreux parasites qui en troublaient le fonctionnement : muqueuses subictériques, excréments fétides, constipation.

Les accidents d'hématoporphyrinurie avec actinite de sensibilisation, dus à certains médicaments (sul-

fonal), s'observent avec une électivité remarquable dans le *sexe féminin*. Certains états de sensibilité à la lumière apparaissent à l'occasion de lésions de l'appareil digestif ou d'un état morbide, tels sont les érythèmes pellagroïdes provoqués par une tumeur du tube digestif, par la cirrhose alcoolique, par la grossesse ou observés chez les ictériques. Enfin, nombreuses sont les sensibilités morbides spontanées qui ont un *caractère héréditaire* et familial; c'est le cas de l'hydroa vacciniforme, du xeroderma pigmentosum et de quelques états pellagroïdes qui affectent des individus atteints de troubles nerveux (idiotie, épilepsie, paralysie). Il n'est donc pas douteux que le terrain organique a une part importante dans la genèse des états de photosensibilisation; la conception anaphylactique de la photosensibilisation nous l'avait fait déjà prévoir.

Sous l'influence des troubles gastro-intestinaux ou hépatiques des protéines variées peuvent passer dans l'intimité du milieu intérieur et sensibiliser le sujet malade à toute nouvelle imprégnation. Les liquides humoraux acquièrent ainsi des propriétés réactionnelles de plus en plus complexes vis-à-vis d'un nombre toujours plus grand d'albumines, en sorte que l'instabilité plasmatique devient toujours plus considérable. Aussi conçoit-on que sous les influences les plus variées comme les plus minimes l'équilibre colloïdal soit détruit, et en particulier sous l'influence de la sensibilisation à la lumière.

L'hérédité peut transmettre des malformations digestives ou nerveuses, en particulier l'irritabilité

du système organo-végétatif ; des troubles fonctionnels qui, suivant le processus indiqué, aboutissent à l'instabilité humorale.

Les lésions des organes digestifs et les troubles de ces appareils, s'ils ont tendance à détruire l'équilibre colloïdal organique, par les perturbations qu'ils apportent dans le métabolisme alimentaire, peuvent aussi déterminer l'élaboration de produits toxiques ou sensibilisants, ou altérer les fonctions du foie. Des altérations fonctionnelles ou anatomiques de la glande hépatique résulte une diminution de son activité antitoxique et pigmentogène ; les éléments nocifs issus des processus intestinaux ne sont plus transformés et éliminés avec la sécrétion biliaire, diverses substances fluorescentes que le foie détruisait passent dans le torrent circulatoire et vont sensibiliser les téguments. La photosensibilité des ictériques ou des sujets dont le fonctionnement hépatique est altéré (grossesse) semble être un argument en faveur de l'intervention du foie dans ces états de sensibilisation ; il convient en plus de remarquer que les pigments sanguins et leurs dérivés hémobiliaires fournissent de nombreuses substances sensibilisantes à la lumière (porphyrines). On voit qu'en définitive la photosensibilisation est favorisée par une perturbation du milieu humoral, réalisée selon toute apparence à la faveur d'un trouble du métabolisme alimentaire, ou d'une insuffisance des fonctions hépatiques. Chacun sait que le foie transforme ou détruit certains produits élaborés par le tube digestif ou introduits en excès dans l'alimentation, et l'on comprend bien

que l'inaptitude de la glande hépatique à détruire d'une façon suffisante des produits exogènes ou endogènes sensibilisants puisse être la raison de la sensibilisation des téguments à la lumière.

Dans ces conditions, il apparaît que l'organisme animal est protégé contre la photosensibilisation par des processus intestinaux et hépatiques, et l'on s'explique l'intrication des affections photodynamiques avec les états digestifs, hépatiques, endocriniens et le renforcement réciproque des troubles caractéristiques de ces états par les accidents de photocalyse.

Normalement l'appareil digestif assure donc l'élimination ou la destruction de produits qui pourraient être sensibilisants; la *chlorophylle*, que nous incrimons dans diverses sensibilisations alimentaires, nous semble de ce nombre.

J. Verne, qui a étudié le métabolisme des pigments chlorophylliens dans la série animale, insiste sur ce fait que quel que soit le degré de désintégration subi par la chlorophylle ingéré, *elle est excrétée en règle générale au niveau du foie* ou de la glande qui en tient lieu. Des animaux qui reçoivent de la chlorophylle dans leur alimentation, les uns ne la modifient que très faiblement, lui laissant sa couleur, les autres la désintègrent d'une manière profonde. Chez un grand nombre d'invertébrés, une partie du pigment absorbé est rejeté avec les fèces; le reste, légèrement modifié par les sucs digestifs, est transporté au niveau de l'hépatopancréas qui l'élimine. Chez d'autres animaux la chlorophylle est désintégrée jusqu'au stade des *porphyrines*. Quelques-uns l'éliminent ainsi,

cependant dans la majorité des cas ces porphyrines entrent dans des phénomènes de synthèse : il semble que l'organisme se défende contre le pouvoir photodynamique de ces pigments en les unissant par l'intermédiaire de fer ou de cuivre à des molécules protéiques ; ainsi se trouvent constitués l'hémoglobine et des pigments tétrapyrroliques analogues.

Ces pigments vasculaires sont le plus souvent décomposés dans la suite, et le groupement contenant les noyaux pyrroliques est rejeté au niveau du foie dans la bile, en général sous forme de *bilirubine* qui, bien que très voisine chimiquement des porphyrines, n'en a pas la fluorescence et par suite ne sensibilise pas à la lumière.

S'il est intéressant de constater que la chlorophylle ingérée, quel que soit son degré de dégradation, est de façon générale excrétée au niveau du foie, il est extrêmement curieux de voir que parfois les téguments complètent ou suppléent cette excrétion. C'est ce qui se produit chez le Chétopère, c'est ce que l'on observe chez les larves de nombreux Lépidoptères qui prennent une coloration verte lorsqu'elles se nourrissent de chlorophylle. Il existe du reste à ce sujet des différences sexuelles : chez les Chrysomélides l'hémolymph est colorée en vert chez la femelle et incolore chez le mâle. Ce fait tient à ce que les cellules intestinales du mâle ne laissent pas passer ou détruisent la chlorophylle alors que cela n'a pas lieu chez les femelles.

Est-ce à l'existence d'un processus analogue qu'il faut attribuer l'action photodynamique élective que

présentent pour la femme certains dérivés de la série barbiturique ? Quoiqu'il en soit nous retiendrons seulement que la chlorophylle ingérée, fluorescente et sensibilisatrice, peut dans certains cas être éliminée au niveau des téguments. Partant de ce fait, ne pouvons-nous admettre, qu'à l'état pathologique, chez nos animaux la peau sensibilisée exécute une fonction d'excrétion analogue en l'absence du foie incapable de l'assurer. Dès lors la photosensibilisation ne serait plus que l'expression d'une fonction antitoxique des téguments, *la peau se comportant à l'égard du foie déficient comme un organe vicariant.*

Généralisant plus encore, ne peut-on concevoir, ainsi que le fait Guillaume, la peau non plus comme un simple vernis protecteur, mais comme une vaste glande de défense qui fixerait électivement certains produits nocifs (corps fluorescents en particulier) ayant échappé au filtre hépatique, la lumière concourant à leur inactivation et à leur élimination ? Selon cette séduisante hypothèse les accidents cutanés ne seraient que les témoins de l'exécution par la peau d'une grande fonction de défense, la desquamation et le renouvellement de l'épiderme favorisant l'élimination des produits qui l'imprègnent. Mais c'est là une hypothèse !

Ce qui n'est plus une spéculation théorique c'est l'utilisation possible de la *photosensibilisation dans une intention thérapeutique.* L'administration de substances fluorescentes confère, nous l'avons vu, aux radiations lumineuses des propriétés analogues à

celles qui sont l'apanage des U. V. chez les sujets non sensibilisés. Après sensibilisation on superpose à l'effet ordinaire des U. V. une effet biochimique important dû aux rayons visibles; il est donc possible d'augmenter le rendement des sources utilisées ordinairement, et surtout d'employer une énergie produite à peu de frais, on réaliserait ainsi une économie de temps et d'énergie lumineuse.

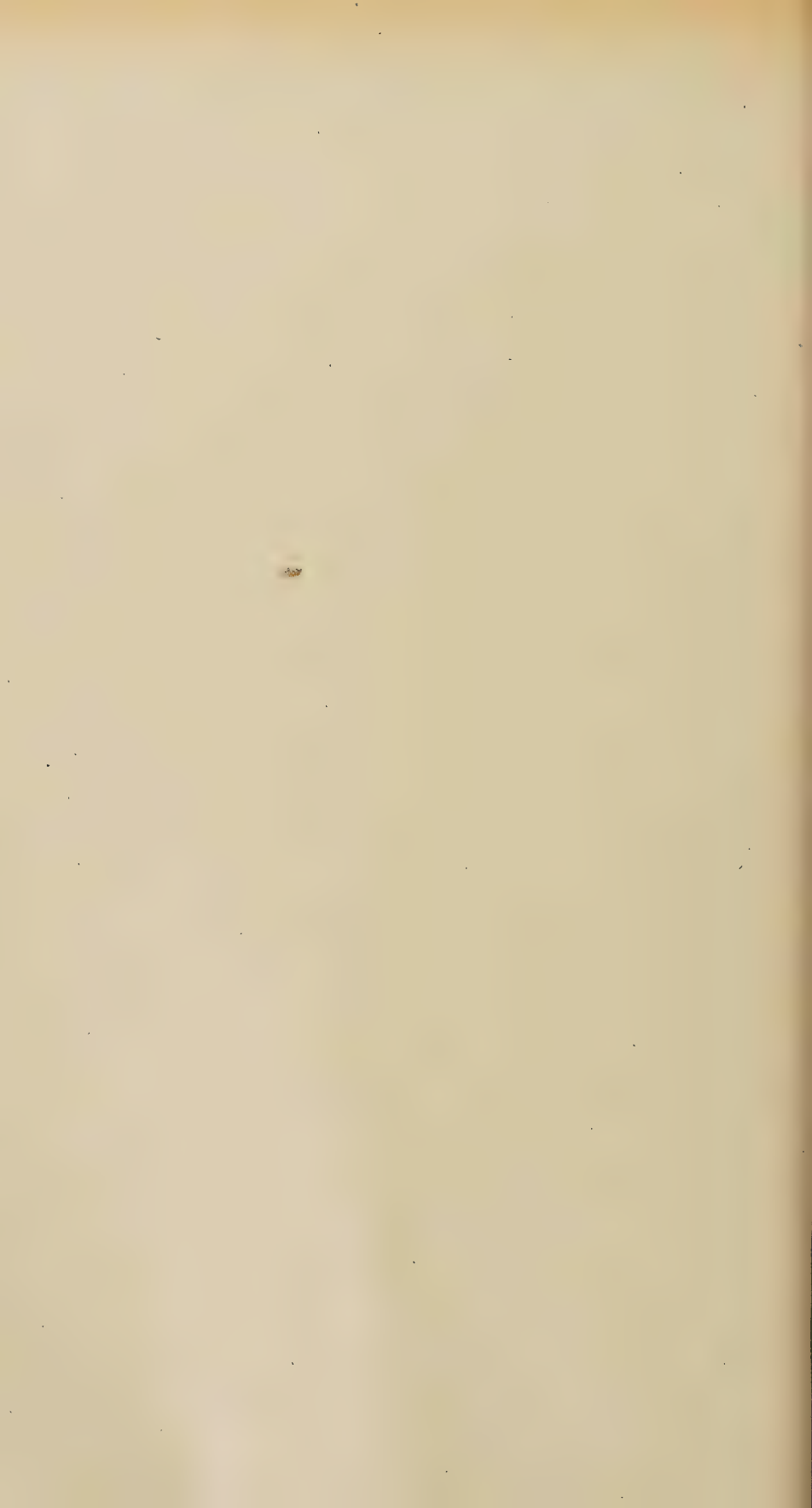
Dreyer a préconisé la sensibilisation locale dans la finsenthérapie du lupus pour réduire la durée de la cure, V. Tappeiner en associant l'action de la lumière et des substances fluorescentes obtint des résultats encourageants sur diverses lésions cutanées qu'il badigeonnait d'éosine à 5 %. L'action cicatrisante du bleu de méthylène, qui fut attribuée par Torraca, avec juste raison à ses propriétés photodynamiques, est bien connue.

Gyorgy et Gottlieb, et plus récemment K. Pilling, ont mis à profit la sensibilisation à la lumière par ingestion d'éosine dans la cure du rachitisme, ils ont pu abréger ainsi la durée de l'irradiation. Avec Pasteur et Azam, le Professeur Jausion a utilisé avec succès l'actinothérapie précédée d'injections acridiques dans le traitement des pelades, et il estime que la thérapeutique de la blennorragie par l'acridine se réclame autant d'une action de la lumière que d'une chimiothérapie spécifique.

Ne pourrait-on en médecine vétérinaire associer la sensibilisation à l'irradiation U. V. dans le traitement de la démodécie canine ?

Le sujet est vaste et de nombreuses études restent

à faire qui entraîneront sans doute des applications thérapeutiques nouvelles de la lumière qui serait rendue à sa destination première. Ovide ne nous dit-il pas qu'après le retrait des eaux du déluge naquit des brouillards et du limon qu'elles laissèrent un monstre terrible qui rendit la terre inhabitable ; mais Apollon aux blonds cheveux, dieu tout à la fois de la lumière et de la médecine, dissipa les brouillards sous ses rayons dorés, transperça le monstre de ses traits, rendant aux humains la terre purifiée. Depuis, sous sa caresse étincelante apparaissent la vie, la joie et la santé.



Conclusions

I. — On observe chez les animaux domestiques, comme chez l'homme, des phénomènes de photosensibilisation ; ils se traduisent par des accidents cutanés localisés aux régions dépigmentées et par des accidents généraux digestifs et nerveux.

II. — Ces accidents photodynamiques, toujours d'origine digestive, font suite à l'ingestion d'aliments végétaux ou de produits médicamenteux contenant certains principes fluorescents : le sarrasin, le millepertuis et divers fourrages artificiels, l'extract éthéré de fougère mâle occasionnent ces troubles variés.

III. — L'apparition des accidents exige l'imprégnation du corps muqueux de Malpighi par le photosensibilisateur et l'action simultanée de la lumière. Les rayons actifs ne sont pas comme on l'a cru longtemps les rayons U. V., ni les infra-rouges, mais les radiations visibles que le sensibilisateur absorbe électivement.

IV. — La topographie des lésions tégumentaires montre bien que le pigment mélanique de la peau la protège efficacement contre cette action nocive.

V. — L'allure des manifestations provoquées par la sensibilisation à la lumière, leur apparition brusque, leur rapide guérison après suppression de la lumière, leur sémiologie variable nous permettent de croire que ces accidents relèvent du domaine de l'anaphylaxie et sont l'expression d'un choc par irradiation : les rayons lumineux agiraient en produisant des floculations cellulaires et humorales.

VI. — Si l'action de la lumière constitue bien la cause déterminante des accidents observés, il convient aussi de tenir compte des conditions de terrain qui jouent le rôle de facteur prédisposant ; les troubles digestifs et hépatiques ont une part importante dans la genèse de la photosensibilisation et c'est sans doute à eux qu'il faut attribuer l'action photodynamique de la chlorophylle alimentaire.

VII. — La photosensibilisation peut être utilisée en thérapeutique.

Vu : *Le Directeur*
de l'Ecole Vétérinaire de Lyon,
CH. PORCHER.

Le Professeur
de l'Ecole Vétérinaire,
D^r CADEAC.

Vu : *Le Doyen.*
J. LEPINE.

Le Président de la Thèse,
D^r CLUZET.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 21 Mars 1929.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
GHEUSI.

Index bibliographique

- ARLOING (S.) — Influence de la lumière sur la végétation et les propriétés pathogènes du *B. Anthracis* (C. R. Ac. Sc., fév. 1885 et août 1885).
- AZAM. — De la Photosensibilisation (*Thèse*, Paris, 1927).
- BIGOTEAU ET BISSAUGE. — Hygiène et maladies du mouton, 1 vol., 1912, p. 180.
- BIZARD ET MARCERON. — *La lumière en thérapeutique*, 1 vol., Baillière, Paris 1926.
- BLANC (G.), MELANIDI ET CAMINOPETROS. — Recherches sur une maladie de la chèvre en Grèce. (*Annales de l'Inst. Pasteur*, 1922, p. 614.)
- BOHN ET DRZEWINA. — Action toxique du rouge neutre en présence de la lumière. (C. R. Soc. Biologie, 7 juillet 1923.)
- BOUCHARD. — Le coup de soleil et l'érythème pellaigreux. (*Recherches nouvelles sur la pellagre*, 1 vol. Paris, 1862.)
- BOURBON ET CHOLLET. — Photosensibilisation chez le mouton après administration d'extrait éthéré de fougère mâle (*Recueil de Méd. Vét.*, 15 sept. 1927).
- BULL. — Notes on some biotic effects of light and photodynamic action. (*The Journal of the Australian Veterinary Association*, sept. 1926, p. 83.)
- BULL ET MACINDOE. — Photosensitization in sheep : Trefoil Dermatitis. (*Ibid.*, sept. 1926, p. 85.)
- BURMEISTER. — *Gürtl und Hertwig Magazin*, 1843, s. 112.
- CADÉAC (Prof.). — *Pathologie générale*, 1904,

- *Pathologie chirurgicale de la peau* (Erythème solaire).
- *Pathologie interne*, T. 7, 1914, p. 341.
- CADIOT (Prof.), LESBOUYRIES ET RIES. — *Traité de Médecine des animaux domestiques*, Paris 1925, pp. 599, 793, 801.
- CARNOT (Prof.) ET TERRIS. — Un cas d'actinite chronique avec œdèmes et myasthénie (*Bulletin et M. de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, n° 26, 23 juil. 1925, p. 1105).
- CERNV (Dr). — Ueber das Hypericin (*Hypericum rot*). (*Zeitschrift für physiol. Chem.*, LXXIII, 1911, s. 370. — *Analyse in Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1911, p. 500).
- CLELAND (Dr). — *Report of the New-South-Wales Government Bureau of Microbiology*, 1912.
- CLUZET (Prof.). — Précis de Physique médicale. Col. Testut, Doin.
- CORNEVIN (Prof.). — *Les Plantes vénéneuses*, 1 vol. 1887, p. 153.
- COULON. — Fagopyrisme (*Journal des Vétérinaires du Midi*, 1838).
- DECHAMBRE (Prof.). — *Les Aliments du Bétail*, p. 144. — *Les aliments du Cheval*, p. 153.
- DODD (S.). — Trefoil Dermatitis (*Journal of Comparative Pathology and Therapeutic*, mars 1916, p. 47, vol. 29).
- St John's wort and its action on live stock (*Ibid.* 1920, vol. 33, p. 105). *Anal. in Revue Générale de Méd. Vét.*, 1920, p. 602.
- DOGNON. — Etude de la photosensibilisation biologique : la fluorescence et la pénétration des photosensibilisateurs (*C. R. Soc. Biol.*, 10 déc. 1927).
- DOWNES ET BLUNT. — Researches on the effect of Light upon Bacteria (*Proceedings of the Royal Society of London*, déc. 1877, vol. 26, p. 488).
- DREYER. — *Dermatol. Zeitschrift*, 1903 (cité par Saidman in les U. V. en thérapeutique).

- DUFRENOY (J.). — La Photosensibilisation chez les Végétaux (Rapport présenté à la Société de Pathologie Comparée, le 7 déc. 1926).
- DUBOIS (R.). — *La Vie et la Lumière*, Alcan, Paris, 1914, p. 170.
- DUPUY. — Fagopyrisme (*Journal pratique de Méd. Vét.*, 1826, p. 451).
- ERDT. — *Gürtl und Hertwig Mag.*, 1840, s. 303.
- FABRE ET SIMONNET. — Sur l'action sensibilisante des solutions d'hématoporphyrine (*C. R. Soc. Biol.*, 13 nov. 1925, p. 1152).
- Contribution à l'étude de l'intoxication par le Sulfonal (*Bulletin de la Soc. de Chimie Biol.*, déc. 1925, p. 1129).
- FOVEAU DE COURMELLES. — Fluorescence ou sensibilisation des tissus vivants (*5^e Année Electrique*, 1904).
- Action photodynamique exercée sur les globules sanguins par les matières fluorescentes (*6^e Année El.*, 1906).
- *La Radioanaphylaxie*, Paris. 1923.
- FRIEDBERGER ET FRÖHNER. — *Pathologie et thérapeutique spéciales des animaux domestiques*, 2 vol. T. I., pp. 451, 482, 214.
- FUCHS. — *Handbuch der Allgemeinen Pathologie der Haussængethiere*, Berlin, 1843, s. 145.
- GAILLARD. — Influence de la lumière sur les micro-organismes (*Thèse Lyon*, 1888).
- GALAVIELLE ET PORTES. — Phénomènes de germination et de croissance des végétaux; modifications apportées par les substances fluorescentes (*Bulletin de la Société Sc. Méd. et Biol. Montpellier*, fév. 1923).
- GASSUL. — Die Wirkung der U. V. L. auf die inneren Organe mit Eosin sensibilisierter Mause (*Strahlentherapie*, 30 avril 1920).
- GUILLAUME (D^r A. C.). — *Les radiations lumineuses en physiologie et en thérapeutique. De l'infra-rouge à l'ultra-violet*, 1 vol. Masson, Paris, 1927.

- Physique et physiologie générale de la photosensibilité et des phénomènes de photosensibilisation (*Revue de Pathol. Comp.*, 20 fév. 1927, p. 87).
- Sensibilité et sensibilisation aux rayons lumineux. Les maladies par sensibilisation des téguments à la lumière (*Bull. Médical*, 1926, n^{os} 20, 21, 22).
- GUILLEMINOT (D^r H.). — *Rayons X et radiations diverses*. Doin, Paris 1910.
- GYORGY ET GOTTLIEB. — Verstärkung der Bestrahlungstherapie der Rachitis durch orale eosin verabreichung (*Klinische Wochenschrift*, n^o 28, 9 juil. 1923, p. 1302, Bd 2). Y
- HAUSSMANN (W.). — Die sensibilisierende Wirkung tierischer Farbstoffe und ihre physiologische Bedeutung (*Wiener Klinische Wochenschrift*, t. XXI, 1908).
- HAUSSMANN (W) ET PORTHEIM (L. V.). — Die Photodynamische Wirkung der auszuge etiolierter flanzenteile (*Biochemische Zeitschrift*, 1909).
- HENRI (Victor). — *Etudes de Photochimie*. Gauthiers-Villars, Paris 1919.
- HENRY (Prof.) — Accidents consécutifs à l'ingestion de Millepertuis observés chez les chevaux (*Bul. Soc. Cent. Méd. Vét.*, 4 déc. 1913).
- HERTEL (E.). — Ueber physiologische Wirkung von Strahlen verschiedener Wellenlänge (*Zeits. für Allgemeinier Physio.*, 1905).
- HILSONT (P.). — Les phénomènes de photosensibilisation chez les animaux domestiques (*Thèse Paris*, 1928).
- HUTYRA ET MAREK. — *Spezielle Pathologie und Therapie der Haustiere*, 1913, p. 923.
- ISCOVESCO. — Quelques données nouvelles de photobiologie (*L'Œuvre médico-thérapeutique*, n^o 8, mai 1924, p. 1).
- JACOBSON. (R.). — Ueber die Wirkung fluorescierender Stoffe auf Flimmerepithel. (*Munchener Medizin Wochenschrift*, 1911).
- JAUSSON (Prof.). — Des dermatoses par sensibilisation à la lumière (*Paris Médical*, 12 fév. 1927, p. 153).

- Les phénomènes de photosensibilisation en pathologie humaine (*Revue de Pathol. Comp.*, 20 janv. 1927, p. 87).
- JAUSION ET MARCERON. — Le coup de soleil acridinique, son traitement par la résorcine (*Bul. Soc. Fr. Derm. et Syphil.*, 9 juill. 1925).
- JOLLY (J.). — Modifications histologiques des organes lymphoïdes produites par les radiations lumineuses (*C. R. Soc. Biol.*, 1925).
- LEDoux-LEBARD. — Action de la lumière sur la toxicité de l'éosine (*An. I. Pasteur*, n° 16, 1902, p. 587).
- LE MOUROUX. — De l'eczéma de l'espèce bovine à robe pie (*Bul. Soc. Cent. Méd. Vét.*, 1904, p. 521).
- LEREDDE ET PAUTRIER. — *Photothérapie et Photobiologie*. Col. Naud, Paris, 1903.
- LEWIN. — *Traité de Toxicologie*. Traduction de G. Pouchet, Paris 1903, p. 610.
- MARCERON (L.). — Contribution à l'étude de la photosensibilisation par les substances fluorescentes (*Thèse Paris*, 1925).
- LUMIÈRE (A.). — *La vie, la maladie et la mort, phénomènes colloïdaux*. Masson, 1928.
- *Rôle des colloïdes chez les êtres vivants*, Masson, 1922.
- *Le problème de l'anaphylaxie*. Doin, 1924.
- MARCHLEWSKI (L.). — Chlorophylle et pigment du sang (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, tome IV, n° 8, sept.-oct. 1922, p. 476).
- Transformation de la chlorophylle dans l'organisme animal (*Ibid.* tome VI, n° 5, mai 1924, p. 464).
- MIRAMOND DE LAROQUETTE. — Sur l'érythème solaire et la pigmentation (*Progrès Médical*, sept. 1912).
- MOURIQUAND (G.). — Syndrome pellagreu (*C. R. Ac. Sc.*, (1^{er} fév. 1926).
- MOUSSU (Prof.). — *Les maladies du mouton*, Vigot 1923, p. 232.
- *Les maladies du gros bétail*, Vigot, 1928, chap. Intoxications.

- NATHAN ET SACK. — *Archivs für Dermat. und syphil.*, 1922.
- NIETHAMMER. — Photokatalysation (*Bioch. Zeitsch.*, s. 278, 1925).
- NOGIER (Th.). — La lumière et la vie (*Thèse Lyon*, 1904).
- OHMKE. — *Centralblatt für Physiologie*, Bd. 22, 1908.
- PASSOW ET RIMPAW. — Sur certaines actions photodynamiques exercées sur les bactéries (*Munch. Mediz. Wochens.*, 6 juin 1924).
- PASTEUR-VALERY-RADOT, BLAMOUTIER (P.), BESANÇON (J.) ET SAIDMAN. — Urticaire solaire (*Bul. et M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1^{er} juill. 1926, p. 1117).
- PAUGOUÉ. — Du Millepertuis et de ses effets sur l'économie animale (*Recueil de Méd. Vét.*, 1861, p. 121).
- PECH (J.-L.). — Les radiations en biologie. A propos de la photothérapie (*Presse Médicale*, n° 83, 17 oct. 1925).
- PHILIBERT ET RISLER. — Action de la lumière du néon sur les bactéries (*C. R. Ac. Sci.*, T. 183, 6 déc. 1926, p. 1137).
- PILLING (K.). — Rachitis behandlung durch Quartz lampe mit Sensibilisierung durch Eosin (*Deutsche Mediz. Wochens.*, n° 47, nov. 1924).
- ^{2*} RAAB (O.). — Ueber die Wirkung fluorescierender Stoffe auf Infusorien (*Munch. Med. Woch.* 1900).
- RAUBITSCHK. — Pathologie, Entstehungsweise u Ursachen der Pellagra (*Ergebnisse der Allgemeinen Pathologie und Pathologischen Anatomie*. T. 18, F. 1, 1915, p. 662).
- RATHERY ET MARIE. — Coup de soleil acridinique (*Bull. et M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 9 juill. 1926, p. 1258).
- RAY (G.). — Notes sur les effets du millepertuis à feuilles crispées (*Bull. Soc. Cent. Méd. Vét.*, 1914, p. 39).
- REBELLO (S.). — Action biologique des substances fluorescentes. L'action photodynamique de l'éosine sur les plantes (*C. R. Soc. Biol.*, 1920, p. 884).
- RICHERT (G.-A.). — Les Pellagres animales (*Thèse Paris*, 1926).

- RISLER ET FOVEAU DE COURMELLES. — Sur le choc radiant (C. R. Ac. Sc. T. 184, 1927, p. 701).
- ROGERS (T. B.). — On the action of St John's Wort as a sensitizing action for non pigmented skin (*American Veterinarian Review*, 1914, vol. 46, p. 145).
- On the influence of light on white and pigmented skins in the tropics (*Ibid.* 1914).
- SACCHAROFF ET SACHS. — *Wochenschrift Klinik*, 1905.
- SAIDMAN (J.). — *Les rayons ultra-violets et associés en thérapeutique*. 2^e édit. Doin, Paris, 1928.
- SELLARDS. — Investigation of Tropical-Sunlight, with special reference to photodynamic action (*Journal of Med. Research*, 1918, vol. 38, p. 293).
- SHREBE. — *Gürtel und Hertwig Magazin*, 1843, s. 479.
- SPINOLA. — *Die Krankheiten der Schweine*, Berlin, 1842, p. 227.
- STARKS. — A very singular affection of the skin in a cow (*The Veterinarian*, 1834, p. 97).
- TAPPEINER (H. VON) ET JESONEK. — Essais thérapeutiques avec des substances fluorescentes (*Munch. Mediz. Wochens*, nov. 1903).
- TAPPEINER (H. VON) ET JOLDBAUER. — *Die sensibilisierende Wirkung fluorescierender Substanzen. Gesammelte untersuchungen ueber die photodynamische Erscheinungen* (Vogel, Leipzig, 1907).
- TORRACA. — *Il Policlinico (Sezione chirurgica Rome)*, tome 29, 15 fév. 1922.
- TRABUT. — *Botanique spéciale*, Paris 1898, p. 239.
- VERHEYEN. — De l'influence de certains agents sur les animaux à poils diversement colorés (*Recueil de Méd. Vét. Pratique*, 1849, p. 128).
- VERNE (J.). — *Les pigments dans l'organisme animal*. Doin, Paris, 1926.
- WOLFF. — *Pharm. Zentralh.*, XVI, p. 193.
- YUNG (Gordon). — La coagulation de la protéine par la lumière solaire (*Proceedings Roy. Soc.*, t. 651, p. 235) ,

TABLE DES MATIÈRES

Introduction ..	7
Notions sur la lumière ..	11
Définition de la Photosensibilisation ..	29
<i>Chapitre Premier.</i> — La Photosensibilisation en biologie ..	31
<i>Chapitre II.</i> — La Photosensibilisation en patho- logie humaine.....	41
<i>Chapitre III.</i> — La Photosensibilisation en patho- logie vétérinaire ..	51
<i>Chapitre IV.</i> — Etiologie et Pathogénie de la Photosensibilisation ..	85
Conclusions.....	123
Index Bibliographique ..	125
